

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main
Zentrum der Inneren Medizin - Zentrallabor
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. W. Caspary

Das complexe Prostata-Spezifische Antigen (cPSA) in der Routinediagnostik des Prostatakarzinoms

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin der
Johann Wolfgang Goethe - Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von Maïke Eden
aus Oldenburg

Frankfurt am Main, 2004

Titelblatt	1
1. Einleitung.....	4
1.1 Prostatakarzinom.....	4
1.1.1 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms	4
1.1.2 Ätiologie	5
1.1.3 Pathologie und Stadieneinteilung.....	7
1.1.4 Klinik.....	9
1.1.5 Diagnostik	9
1.1.6 Therapie	11
1.2 Benigne Prostatahyperplasie (BPH).....	15
1.2.1 Terminologie	15
1.2.2 Epidemiologie	15
1.2.3 Pathogenese.....	15
1.2.4 Klinik	17
1.2.5 Stadien der BPH	18
1.2.6 Diagnostik	18
1.2.7 Therapie	20
1.2.7.1 Konservative Therapieoptionen.....	20
1.2.7.2 Operative Therapieoptionen	21
1.3 Prostatitis.....	23
1.3.1 Pathogenese.....	23
1.3.2 Klinik	23
1.3.3 Diagnostik	23
1.3.4 Therapie	24
1.4 PSA	25
1.4.1 Molekularstruktur.....	25
1.4.2 Rolle des PSA bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms	29
1.4.3 Einfluss auf die PSA-Wert Bestimmung.....	30
1.4.4 Diagnostische Aussagekraft des PSA	32
1.4.5 PSA density	34
1.4.6 PSA velocity.....	35
1.4.7 Alterskorrigierte PSA-Werte.....	36
1.4.8 Bedeutung des freien PSA	37
1.4.9 Complexes PSA	39
1.5 Problemstellung	42

2. Material und Methoden.....	43
2.1 Entnahme der Proben.....	43
2.2 Patienten	43
2.3 Immunassays	44
2.3.1 Testprinzip cPSA-Bayer.....	44
2.3.2 Testprinzip fPSA-Bayer	46
2.3.3 Testprinzip tPSA-Bayer.....	46
2.3.4 Testprinzip tPSA-Roche und fPSA- Roche	46
2.4 Statistische Auswertung.....	47
3. Ergebnisse.....	49
3.1 Normbereich.....	49
3.1.1 Altersverteilung.....	49
3.1.2 Quantitative Darstellung der gemessenen Parameter	50
3.1.3 Korrelation tPSA-Roche und tPSA-Bayer.....	51
3.2 Graubereich.....	52
3.2.1 Altersverteilung.....	52
3.2.2 Regressionsanalyse der Summe von cPSA und fPSA in Relation zum tPSA.....	53
3.2.3 Quantitative Darstellung der gemessenen Parameter.....	54
3.2.4 Spezifität der PSA-Assays im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml.....	57
3.2.5 ROC-Analyse und Vergleich der AUC (area under the curve).....	59
4. Diskussion.....	70
5. Zusammenfassung	80
6 Anhang	83
7. Literaturverzeichnis.....	84
8. Zusammenfassung	93
9. Danksagungen.....	95
10. Lebenslauf.....	96
11. Ehrenwörtliche Erklärung.....	98

1. Einleitung

1.1 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes ¹. In Deutschland stellt es unter den urologischen Tumoren die häufigste Todesursache dar ². Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, die Diagnose wird meistens zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr gestellt. In der Gruppe der 60-jährigen Männer werden von 100.000 Untersuchten pro Jahr ca. 50 neue Prostatakarzinome diagnostiziert. Bei den 75- bis 85-Jährigen steigt die Inzidenz auf 400 pro 100 000.

Bemerkenswert ist, dass die Inzidenz weltweit unterschiedlich ist. In China und Japan ist die Erkrankungsrate wesentlich niedriger und in amerikanischen Kollektiven (insbesondere bei farbigen Amerikanern) deutlich höher als in Deutschland.

Die Häufigkeit des Prostatakarzinoms nimmt weltweit stark zu. Dieser Trend ist zum einen auf die demographische Entwicklung zurückzuführen, d.h. auf eine immer größer werdende Anzahl von Männern in höherem Lebensalter. Zum anderen hat die Einführung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) als Tumormarker die Diagnostik erheblich verbessert, wodurch eine höhere Anzahl an Karzinomen entdeckt wird ³.

Das Besondere am Prostatakarzinom ist die Tatsache, dass die Prävalenz erheblich höher liegt. Aus Autopsiestudien ist bekannt, dass sich bei 40% der über 50-Jährigen und 55% der über 80-Jährigen histologisch ein Prostatakarzinom nachweisen lässt, ohne dass dieses sich je klinisch manifestiert hätte.

1.1.1 Manifestationsformen des Prostatakarzinoms

Das Inzidentelle Prostatakarzinom ($T_1 \ N_0 \ xM_0$) weist einen normalen Palpationsbefund auf. Der Tumor wird zufällig entdeckt, z.B. bei einer Operation

auf Grund eines vermeintlichen Prostataadenoms. Es können schon Metastasen vorhanden sein.

Das Latente Prostatakarzinom wird erst im Rahmen einer Autopsie festgestellt.

Das Okkulte Prostatakarzinom manifestiert sich primär durch Metastasen. Der Palpationsbefund ist unauffällig.

Das Klinisch manifeste Prostatakarzinom weist einen rektal palpablen Tumor auf, der mit Symptomen einhergehen kann. Eine Metastasierung hat in ca. 2/3 der Fälle schon stattgefunden, so dass eine kurative Behandlung oft nicht mehr möglich ist ⁴.

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weiterhin ungeklärt.

In epidemiologischen Studien konnte gezeigt werden, dass ungefähr 10% aller Prostatakarzinome hereditär sind ⁵. Eine positive Familienanamnese scheint ein wichtiger Risikofaktor zu sein. Das höchste Risiko besteht, wenn Verwandte I. und II. Grades betroffen sind, besonders wenn das Erkrankungsalter relativ niedrig ist. Ein genetischer Hintergrund der Erkrankung scheint auf Grund dieser Hinweise wahrscheinlich.

Folgende Gendefekte konnten nachgewiesen werden:

Es wird ein Suppressorgen-Allelverlust beschrieben, der zu Tumorprogression und Differenzierungsverlust führt. Ebenso werden Onkogene aktiviert, und zwar führt ein übermäßiges Androgenangebot im Gewebe bei erhöhter Dichte von Androgenrezeptoren zu einer Überexpression von c-erb-B2. Es folgt eine überschießende Bildung von Epithelwachstumsfaktor-Rezeptoren und daraus eine Dauerproliferation. Deletionen im a-Catenin-Gen und verminderte E-Cadherin-Expression führen zu einer fehlenden Zell-Zell-Adhäsion der Prostataepithelien. Durch diesen sogenannten „Antimetastasengen-Verlust“ kommt es zu einer Invasion des Prostatakarzinoms ⁶.

Auch hormonelle Faktoren scheinen an der Entstehung des Prostatakarzinoms beteiligt zu sein, es ist therapeutisch durch Hormone beeinflussbar. Das

Wachstum des Prostatakarzinoms ist androgenabhängig, es kann im Tierversuch durch chronische Östrogen- und Androgengaben induziert werden ⁷. Ein weiterer Hinweis darauf ist die Tatsache, dass Eunuchen (Kastration vor der Pubertät) kein Prostatakarzinom entwickeln.

Das Wachstum des Prostatakarzinoms wird des Weiteren durch Lebensumstände, wie Essgewohnheiten und Umweltfaktoren, beeinflusst. Das Erkrankungsrisiko ändert sich, wenn eine Migration aus einem Land mit niedriger Inzidenz in eines mit hoher Inzidenz stattfindet. Es gibt auch Hinweise, dass die Konsumierung von tierischen Fetten und Eiweißen das Erkrankungsrisiko erhöhen könnte. Es konnte jedoch bis jetzt kein spezifischer Auslöser nachgewiesen werden.

Die Aussagen bezüglich des Einflusses von Infektionskrankheiten, wie z.B. viralen Entzündungen, sind kontrovers.

1.1.3 Pathologie und Stadieneinteilung

In ca. 75% der Fälle entwickelt sich ein Prostatakarzinom in der peripheren Zone, die zur rektalen Seite hin gelegen ist. Die Übergangszone, die um die proximale Harnröhre liegt und aus der sich auch die benigne Prostatahyperplasie entwickelt, ist Ursprungsort von ca. 20% der Prostatakarzinome. Weitaus seltener (ca. 5%) entsteht das Prostatakarzinom in der zentralen Zone.

Histologisch dominieren die Adenokarzinome, seltener finden sich Plattenepithel- oder Übergangsepithelzellkarzinome. Auch die vom Stroma ausgehenden Rhabdomyosarkome und Leiomyosarkome sind sehr selten.

Das Adenokarzinom tritt meistens multizentrisch auf. Zunächst breitet es sich intraprostatisch und erst spät auch periurethral aus.

Auf Grund des Differenzierungsgrades lassen sich die Adenokarzinome einteilen in die als Vorstufe bezeichnete prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die G1, G2, G3 und G4 -Tumore, wobei G1 für hochdifferenziert und G4 für anaplastisch steht. Dieses sog. „Grading“ richtet sich nach dem jeweils am wenigsten differenzierten Anteil.

Das Prostatakarzinom wächst meist in Richtung des Apex. Zeichen für lokal fortgeschrittenes Wachstum sind Kapselpenetration und Infiltration der Samenblasen.

Der Tumor metastasiert früh in die Lymphknoten der Fossa obturatoria (Indikator beim Lymphknotenstaging). Erst spät findet eine hämatogene Metastasierung statt, die zu osteoblastischen Knochenmetastasen führt, besonders in der unteren Wirbelsäule, dem Kreuzbein und dem Becken. Viszerale Organe, wie z.B. die Lunge, sind eher selten betroffen und Zeichen eines weit fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung.

Als Stadieneinteilung (nach UICC) von malignen Tumoren dient die **TNM**-Klassifikation, wobei **T** die Ausdehnung des Primärtumors, **N** das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen und **M** das von Fernmetastasen

beschreibt. Die zusätzliche Angabe von Zahlen (T1, T2 etc.) gibt die anatomische Ausbreitung des Tumors an.

Als T1-Tumor wird ein klinisch inapparentes, nur histologisch feststellbares (sog. inzidentelles) Prostatakarzinom bezeichnet.

T2 steht für eine Ausbreitung des Tumors innerhalb der Prostata.

Ein T3-Tumor hat sich bereits durch die Kapsel in extrakapsuläres Gewebe ausgebreitet, wobei T3c für eine Infiltration der Samenblasen steht.

Werden weitere Nachbarorgane infiltriert, spricht man von einem T4-Tumor.

Anhand von histologischer Struktur und unterschiedlichen Wachstumsmustern lässt sich eine weitere Einteilung des Prostatakarzinoms vornehmen, der sog. Gleason-Grad:

- | | |
|---------|---|
| Grad 1: | Dichte separate uniforme Drüsen |
| Grad 2: | Uniforme aufgelockerte Drüsen |
| Grad 3: | Drüsen variieren in Form und Verteilung, sie sind scharf begrenzt, papillar kribiform |
| Grad 4: | Infiltrierte verschmolzene Drüsen, solide, dunkel oder hellzellig |
| Grad 5: | Infiltrierter anaplastischer Tumor und / oder Komedokarzinom |

Bezüglich der prognostischen Aussagekraft zur Vorhersage eines Tumorrezidives sind folgende präoperativ erhobene Parameter geeignet:

- Anteil der Stenzen mit überwiegend niedrigdifferenziertem Gleason 4 oder 5 Karzinom
- Anzahl der positiven Biopsien
- und der PSA-Wert.

Hierbei stellt die Klassifikation der Biopsie nach Gleason den exaktesten Parameter dar ⁸.

1.1.4 Klinik

Es gibt keine Frühsymptome des Prostatakarzinoms. Obstruktive Miktionsbeschwerden führen bei etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten mit einem Prostatakarzinom zur Vorstellung beim Arzt. Die Symptome entsprechen denen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) : Startschwierigkeiten, Strahlabschwächung, Nachträufeln, Nykturie und Harnverhalt.

Häufig treten Symptome aber erst beim Vorhandensein von Metastasen auf. Osteoblastische Metastasen führen zu ischialgiformen Schmerzen in der Lumbosakralregion und strahlen in Hüfte und Oberschenkel aus. Auch bei therapieresistenten Rückenschmerzen muss ein Prostatakarzinom differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Wird das Knochenmark infiltriert, treten Gewichtsverlust und Anämie auf.

Wird der Urether durch das Karzinom, bzw. durch Lymphknotenmetastasen obstruiert, kann ein postrenales Nierenversagen mit urämischen Symptomen auftreten. Ebenso kann als Folge von Lymphknotenmetastasen ein Lymphödem an unteren Extremitäten und Genitale entstehen.

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik eines Prostatakarzinoms kann man in zwei Stufen gliedern:

Am Anfang stehen Anamnese, digitale rektale Untersuchung und Bestimmung des PSA. Bei einem Verdacht folgen dann transrektaler Ultraschall (TRUS) und Biopsie.

Bei der DRU wird die Oberfläche und Größe der Prostata untersucht. Wird bei der Palpation eine Vergrößerung festgestellt, so kommt neben dem Prostatakarzinom vor allem eine BPH infrage, was die Sensitivität der DRU besonders bei Patienten in höherem Alter einschränkt, da die BPH in dieser

Altersgruppe sehr häufig ist. Studien bezüglich der Testgüte der DRU beschreiben sehr unterschiedliche Ergebnisse für die Sensitivität (44-89%), die Spezifität (22-96%) und den positiven Vorhersagewert (13-69%) ⁹. Die Rate der falsch positiven Befunde wird auf ca. 40-50% geschätzt. Bei der systematischen Untersuchung mittels DRU wird in ca. 1% der Fälle ein Prostatakarzinom gefunden.

Der zur Zeit wichtigste Tumormarker für das Prostatakarzinom ist das PSA. Es ist ein von der Prostata gebildetes Antigen, das weitgehend organspezifisch, aber nicht tumorspezifisch ist. Auch benigne Erkrankungen, wie eine BPH oder eine Prostatitis können erhöhte PSA-Werte aufweisen. Dies führt dazu, dass ca. 75% der Patienten, die auf Grund eines erhöhten PSA-Wertes biopsiert werden, kein Prostatakarzinom aufweisen ¹⁰.

Als sog. „Normwert“ wird eine PSA-Konzentration von ≤ 4 ng/ml angegeben. Das PSA eignet sich besonders zur Verlaufskontrolle, seine Rolle bei der Früherkennung eines Karzinoms ist eingeschränkt. Der Tumormarker PSA wird im Folgenden (KAP. 1.2) noch ausführlich beschrieben.

Beim TRUS erscheint das Prostatakarzinom typischerweise als Areal verminderter Echogenität (hypodenses Areal). Die Aussagekraft wird dadurch vermindert, dass auch die BPH, Gefäße, Zysten oder Entzündungsprozesse ähnlich aussehen können. Wird ein hypodenses Areal in der peripheren Zone gefunden, wird es in jedem Fall biopsiert, da dieser Bereich häufig Ausgangspunkt für ein Karzinom ist. Die Aussagen zur Testgüte sind wie bei der DRU sehr variabel. Der TRUS sollte im Rahmen der Diagnostik valide nur zur Bestimmung der Prostatagröße eingesetzt werden ⁹.

Liegt nach DRU, PSA-Bestimmung oder TRUS ein Verdacht auf ein Karzinom vor, wird der Befund durch eine i.d.R. ultraschallgesteuerte rektale (gelegentlich auch transperineale) Biopsie kontrolliert. Es werden 6, bzw. 12 Gewebszylinder entnommen, die dann histologisch untersucht werden.

Bestätigt sich hier ein Prostatakarzinom, folgen weiterführende Untersuchungen. Mit Hilfe der Urographie und Sonographie wird untersucht, ob eine durch den Tumor bedingte Stauung der Niere vorliegt. Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) sind ungeeignet zum Nachweis eines Prostatakarzinoms und eventuell befallener Lymphknoten. Nur wenn die Lymphknotenvergrößerung mehr als 1,5 cm beträgt, ist sie auf dem CT zu erkennen ⁷. Eine genaue Beurteilung ist nur durch operative Entfernung und histologische Untersuchung der Lymphknoten möglich.

Fernmetastasen können durch eine Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Pertechnetat mit hoher Sensitivität festgestellt werden, allerdings müssen differentialdiagnostisch entzündliche oder degenerative Veränderungen durch Röntgenzielaufnahmen abgeklärt werden. Röntgenaufnahmen der Lunge in zwei Ebenen und eine Leber-sonographie gehören ebenfalls zum Ausschluss von Fernmetastasen.

1.1.6 Therapie

Bei der Therapieplanung des Prostatakarzinoms werden Tumorstadium, Differenzierungsgrad, Alter, Allgemeinzustand und Lebenserwartung des Patienten berücksichtigt.

Beim inzidentellen Karzinom im Stadium T₁a erfolgt in der Regel keine Therapie, besonders wenn ein hoher Differenzierungsgrad vorliegt. Ab dem Stadium T₁b ist die radikale Prostatektomie indiziert.

Das lokal begrenzte Karzinom (T₁T₂₋₃ / N₀ / M₀) wird zunächst daraufhin untersucht, ob eine vollständige Tumorentfernung möglich scheint. Hierzu erfolgt eine pelvine Lymphadenektomie mit anschließender Schnellschnittuntersuchung. Als Alternative zur klassischen Methode etabliert sich hier die laparoskopische Lymphadenektomie, die hinsichtlich der postoperativen Morbidität überlegen ist, aber mehr Kosten verursacht und eine adäquate Weiterbildung des Operateurs voraussetzt ¹¹. Bei fehlendem Lymphknotenbefall, fehlenden Fernmetastasen und örtlich begrenztem Tumor erfolgt die (meist retropubische) radikale

Prostatektomie, die durch weiterentwickelte Technik bessere Ergebnisse liefert als andere Behandlungsmöglichkeiten ¹². Bei der Entscheidung für eine radikale Prostatektomie ist auf Grund der sehr langsamen Tumorverdopplungszeit des Prostatakarzinoms zu beachten, dass Patienten eine weitere Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben sollten.

Als minimalinvasive Technik findet auch bei der radikalen Prostatektomie die laparoskopische Vorgehensweise zunehmend Beachtung. Vorteile sind kürzere Operationszeiten, Reduktion der benötigten Transfusionen, verminderte postoperative Schmerzen und andere Komplikationen wie Impotenz und Inkontinenz, des Weiteren ein verkürzter Krankenhausaufenthalt ^{13,14}. Es ist davon auszugehen, dass die laparoskopische radikale Prostatektomie in Zukunft zur Standardmethode werden wird ¹⁵.

Nach durchgeführter radikaler Prostatektomie erlaubt die histologische Aufarbeitung des Präparates eine detaillierte Charakterisierung des Karzinoms. Ein hoher Anteil an niedrig differenziertem Tumor, ein großes Karzinomvolumen, Kapselpenetration, ein positiver Absetzungsrand, Samenblaseninfiltration und ein positiver Lymphknotenstatus deuten auf eine schlechte Prognose hin. Auch postoperativ scheint der prozentuale Anteil des niedrigdifferenzierten Tumors die größte prognostische Bedeutung zu haben ⁸. Ob molekularbiologische oder angiogenetische Faktoren in Zukunft prognostische Relevanz erreichen, ist Gegenstand der derzeitigen Forschung.

Als mögliche Alternative zur Radikaloperation kann eine externe oder interstitielle Strahlentherapie erfolgen. Bis in die 80er Jahre hatte die Strahlentherapie beim Prostatakarzinom eher palliativen Charakter. In den letzten Jahren sind neue Behandlungsverfahren entwickelt worden, die auch einen kurativen Ansatz verfolgen.

Die dreidimensionale Strahlentherapie (3D-CRT) und eine Erhöhung der Strahlendosis von 65 Gy auf 75 – 80 Gy sind Neuerungen bei der externen Radiotherapie. Die Wirksamkeit dieser neuen Methoden wird kontrovers beurteilt. Es wird berichtet, dass sich durch Dosiserhöhung vergleichbare Erfolge erzielen lassen wie durch eine chirurgische Therapie ^{16,17}. Andere Autoren weisen darauf hin, dass es noch keine evidenten Langzeiterfahrungen zu dieser neuen Therapieform gibt und beurteilen sie daher zurückhaltend ¹⁸.

Eine weitere Methode, der wieder vermehrt Interesse entgegengebracht wird, ist die Brachytherapie. Hierbei werden entweder niedrige Strahlendosen permanent, oder höhere Dosen per afterloading-Verfahren implantiert. Besonders die permanente seed – Implantation scheint beim lokalisierten Prostatakarzinom ($T_1 - T_2a$, PSA < 10 ng/dl, Gleason score <7) gute klinische Resultate zu zeigen, die vergleichbar mit denen einer chirurgischen Therapie und mit 3D-CRT sind ¹⁹. Vorteil dieser Methode ist die Tatsache, dass die Patienten ambulant behandelt werden können und so in ihrer gewohnten sozialen Umgebung bleiben. Ob die Brachytherapie allerdings langfristig eine äquivalente Therapieoption ist, bleibt abzuwarten.

Therapie der Wahl beim operativ nicht mehr kurablen fortgeschrittenen Prostatakarzinom ($T_3 - T_4$, $N_1 - N_4$, M_1) ist die antiandrogene Hormontherapie. Diese Behandlung beruht auf einer Wachstumshemmung des Prostatakarzinoms durch Entzug der Androgene.

Prinzipiell stehen folgende Formen der Therapie zur Verfügung:

- die bilaterale Orchiektomie
- die Östrogentherapie (die wegen kardiovaskulärer Nebenwirkungen und Gynäkomastie nicht mehr praktiziert wird)
- die Gabe von Antiandrogenen, wie Cyproteronacetat, Flutamid und Bicalutamid
- die Gabe von LH-RH – Agonisten (z.B. Leuprorelin-Azetat)

Bezüglich der Wirksamkeit sind diese Ansätze äquivalent, sie unterscheiden sich aber deutlich im Nebenwirkungsspektrum. Eine antiandrogene Monotherapie hat

beachtliche Nebenwirkungen (wie z.B. Gynäkomastie) und wird daher eher zurückhaltend praktiziert. Auch eine intermittierende Therapie scheint keine Verbesserung zu zeigen ²⁰. Antiandrogene werden vor allem im ersten Monat einer Behandlung mit LH-RH – Agonisten gegeben, um die anfänglich hohen Testosteronkonzentrationen abzufangen.

Ob der Einsatz der Hormontherapie auch beim lokalisierten Prostatakarzinom als adjuvante oder als neoadjuvante Therapieoption erfolversprechend ist, wird in laufenden Studien untersucht.

Auf Hormonentzug sprechen etwa 80% der Karzinome an. Es kommt aber häufig nach ein bis zwei Jahren zu einer erneuten Tumorprogression, da androgenunabhängige Zellen durch sog. klonale Selektion einen Wachstumsvorteil erlangen. Dies führt dazu, dass das Prostatakarzinom im späten Stadium meist hormonrefraktär und die antiandrogene Therapie ineffektiv wird. Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC) haben eine mittlere Überlebenszeit von etwa 18 Monaten und bis jetzt wurde keine Therapie gefunden, die diese Zeit definitiv verlängern könnte ²¹.

Auch eine systemische Chemotherapie war hier bislang erfolglos. Aufgrund ihres Alters und meist schlechten Allgemeinzustandes sind Patienten mit HRPC schlecht geeignet für eine aggressive cytotoxische Therapie. Neuerdings werden aber auch palliative Gesichtspunkte, wie Lebensqualität als Endpunkte in Studien miteinbezogen. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Mitoxantrone und Prednisolon bei 40 % der Patienten zu einer Verbesserung des Schmerzniveaus und der Lebensqualität geführt hat ²².

Weitere Therapieregime, wie Estramustine oder Docetaxel werden derzeit in klinischen Phase III Studien geprüft.

Ein weiterer Therapieansatz für das HRPC ist der Versuch, mit Hilfe von sogenannter „antisense technology“, Einfluss auf die Genexpression zu nehmen

²³.

1.2 Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

1.2.1 Terminologie

Die Abkürzung “BPH” wird im Allgemeinen relativ undifferenziert als Synonym für Blasenentleerungsstörungen des älteren Mannes verwendet. Nach bisheriger Terminologie umfasst der Symptomenkomplex der BPH sowohl eine irritative, als auch eine obstruktive Komponente, die in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen können. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass nur eine geringe Relation zwischen Prostatagröße, dem Grad der Obstruktion und dem Ausmaß der Beschwerden des Patienten vorliegt.

Im Grunde beinhaltet der Terminus BPH ausschließlich eine histologische Diagnose. Der Patient präsentiert sich zunächst mit Symptomen des unteren Harntraktes, die als LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) bezeichnet werden.

1.2.2 Epidemiologie

Histologische Veränderungen im Sinne einer BPH sind erstmals um das 30. Lebensjahr nachweisbar. Mit 50 Jahren ist jeder zweite Mann, mit 80 – 90 Jahren nahezu jeder Mann betroffen.

In der Gruppe der 60–70 Jährigen geben 20–50% Miktionsbeschwerden an, weshalb die BPH auch als „Volkskrankheit“ bezeichnet wird.

1.2.3 Pathogenese

Ausgangspunkt für die Entwicklung einer BPH sind die Übergangszone der Prostata und die die Harnröhre umgebenden periurethralen Drüsen mit der glatten Muskulatur dieses Gebietes.

Die Pathogenese der BPH ist nicht vollständig geklärt. Unbestritten ist jedoch die Bedeutung der Hormone Testosteron und Dihydrotestosteron (DHT).

DHT ist der aktive, intrazelluläre Metabolit von Testosteron. Die Umwandlung wird in der Prostata durch das Enzym 5 α -Reduktase Typ II katalysiert.

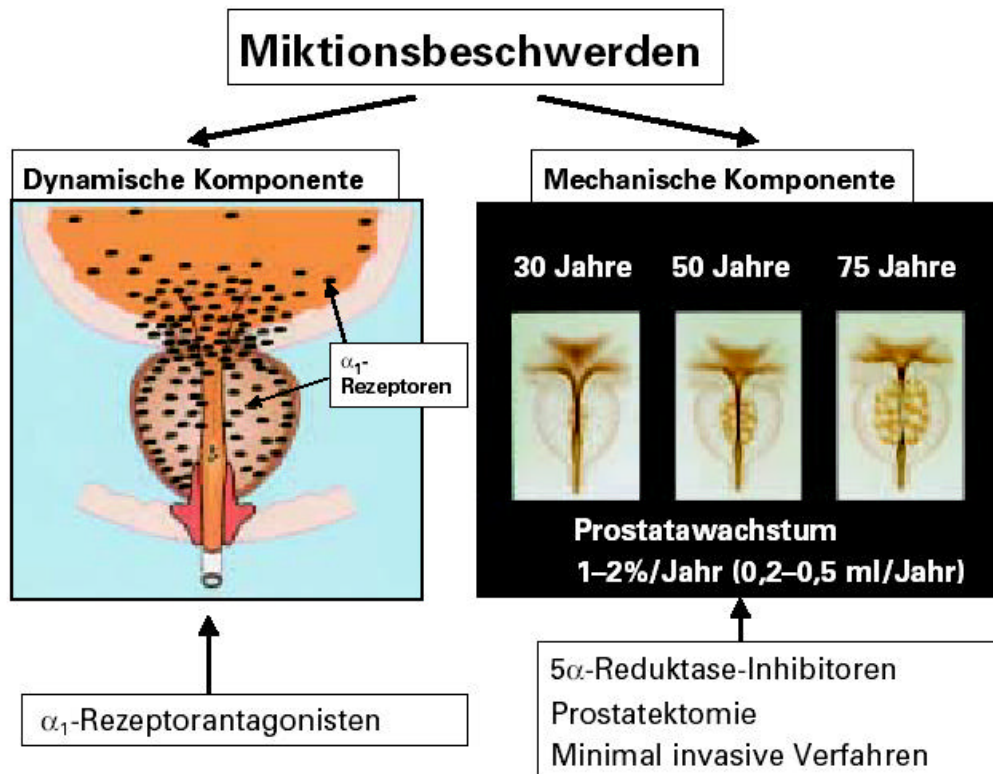
Mit zunehmendem Alter scheinen Verschiebungen im Androgenstoffwechsel stattzufinden, wobei das intrazelluläre DHT die Proliferation der glandulären und stromalen Zellen anregt. Die Beobachtung, dass Eunuchen und Personen mit kongenitalem 5 α -Reduktase Mangel keine BPH entwickeln, unterstreicht die Bedeutung der Androgene.

Ebenfalls Einfluss auf die Entstehung einer BPH scheinen Östrogene, Wachstumsfaktoren, Epithel-Stroma-Interaktionen und genetische Faktoren zu haben.

Die Symptomatik der BPH setzt sich aus einer dynamischen und einer statischen Komponente zusammen. Die dynamische Komponente wird bestimmt durch den Tonus der glatten Muskulatur im Bereich von Trigonum, Blasenhalss und Prostatakapsel. Dieser wird vor allem über α_1 -Rezeptoren kontrolliert. Die statische Komponente beruht auf dem konstant wachsenden Adenom, welches nach der Pubertät jährlich um ca. 0,2 bis 0,5 ml zunimmt.

Das Vorliegen dieser beiden Mechanismen erklärt auch die geringe Korrelation zwischen Prostatagröße und dem Ausmaß der Miktionsbeschwerden.

Abbildung 1: Pathogenese von Miktionsbeschwerden (aus ²⁴)



1.2.4 Klinik

Der Patient stellt sich in der Regel mit irritativen und obstruktiven Symptomen vor. Zu den irritativen Symptomen (gestörte Speicherfunktion der Blase) zählen imperativer Harndrang, Pollakisurie und Nykturie. Obstruktive Symptome (gestörte Entleerungsfunktion der Harnblase) sind zögernder Miktionsbeginn, schwacher Harnstrahl, Nachträufeln und Restharngefühl.

Zur standardisierten Erfassung von Miktionsbeschwerden werden validierte Fragebögen, wie der Internationale Prostata-Symptomen-Score (IPSS) empfohlen.

Im Frühstadium bemerkt der Patient mit BPH normalerweise nur geringe Miktionsbeschwerden, da der Detrusormuskel den erhöhten Ausflusswiderstand kompensiert. Im Verlauf führt die vergrößerte Prostata dazu, dass Harnstrom und Druck während der Blasenentleerung stark verändert werden. Die

Widerstandserhöhung wird von der Blase mit einer Detrusorhypertrophie beantwortet, was zu einer verdickten Blasenwand und im Endstadium zu einer Trabekelblase mit Pseudodivertikelbildung führt.

Die vermehrte Restharnbildung ist häufig verbunden mit rezidivierenden Infektionen. Eine chronische Blasendekompensation kann zu Stauung und Dilatation der oberen Harnwege führen. Folge einer fortschreitenden obstruktiven Hydronephrose ist eine terminale Niereninsuffizienz.

1.2.5 Stadien der BPH

Die folgende, relativ grobe Einteilung der BPH, soll nach Konsensbildung durch eine genauere urodynamische Einteilung ersetzt werden.

Stadium I	(sog. Reizstadium) Dysurie, Nykturie, Startschwierigkeiten, Strahlabschwächung, kein Restharn
Stadium II	(sog. Restharnstadium) Restharn > 100 ml, beginnende Dekompensation
Stadium III	(sog. Dekompensationsstadium) Überlaufblase, Stauungsniere, postrenales Nierenversagen (chronische Harnretention) oder akuter Harnverhalt

1.2.6 Diagnostik

Die Abklärung von Patienten mit BPH, bzw. LUTS umfasst folgende Punkte:

1.) Anamnese

- Miktionsanamnese unter besonderer Berücksichtigung von Makrohämaturie und Harnwegsinfektionen
- Neuro-urologische Anamnese (M. Parkinson, Stroke, Multiple

Sklerose...)

- Medikamentenanamnese (Anticholinergika, Psychopharmaka, Antiparkinsonmittel...)

2.) Erfassung der Symptome (am besten mittels IPSS)

3.) Körperliche Untersuchung incl. DRU

4.) Laboruntersuchungen (Serum-Kreatinin, Urinstatus, PSA)

5.) Uroflowmetrie

6.) Restharnbestimmung

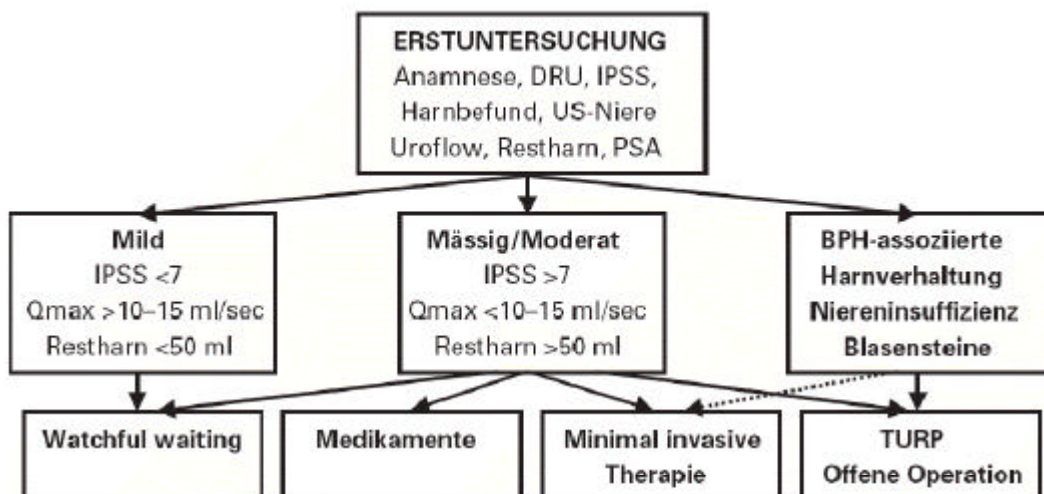
7.) Uro-Sonographie

8.) Fakultative Untersuchungen

(TRUS, Miktionsprotokoll, Urodynamik (DD: Obstruktion vs. Detrusorinsuffizienz), Urographie, Urethrozystogramm, Endoskopie)

Abbildung 2:

Flussdiagramm – Diagnoseschema LUTS beim Mann (aus ²⁴)



1.2.7 Therapie

Während noch vor zehn Jahren einem Patienten nur zwei Therapieoptionen („watchful waiting“ oder Prostatektomie) angeboten werden konnten, stehen heute zusätzlich effiziente Medikamente und minimal invasive Verfahren zur Verfügung.

1.2.7.1 Konservative Therapieoptionen

Kontrolliertes Zuwarten:

Der natürliche Verlauf der BPH ist charakterisiert durch eine eher langsame Progredienz. Intermittierend auftretende Symptome können von symptomarmen Intervallen unterbrochen werden.

Bei nur geringen Beschwerden (IPSS < 8) ist eine Therapie im Allgemeinen nicht erforderlich. Der Patient sollte sich regelmäßig zur Kontrolluntersuchung vorstellen. Restharnwerte > 100 ml schließen diese Therapieoption aus.

Medikamentöse Therapie:

Eine durchaus umstrittene Rolle bei der medikamentösen Therapie der BPH spielen die sog. *Phytotherapeutika*. Obwohl eine Reihe von Wirkmechanismen postuliert wurden, konnte keiner definitiv nachgewiesen werden. Von den vielen publizierten Studien entsprechen nur wenige international geforderten Standards. Phytotherapeutika, wie z.B. Kürbiskernpräparate, können zu einer Verringerung der irritativen Symptomatik führen. Eine Verbesserung von Restharn, Miktionsdruck oder Harnfluss stellt sich nur selten ein.

In der Gruppe der α_1 -Rezeptorenblocker stehen in Deutschland vier Präparate zur Behandlung der BPH zur Verfügung (Terazosin, Doxazosin, Alfuzosin und Tamsulosin). Die Wirksamkeit dieser Präparate wurde in prospektiven, plazebokontrollierten Studien nachgewiesen. Sie bewirken eine Verbesserung

der maximalen Harnflussrate, eine Verringerung des Restharns und eine Reduktion der Symptome. Das Prostatavolumen wird nicht beeinflusst.

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie der BPH stellen die *5α-Reduktase-Hemmer* dar, deren Wirksamkeit in zahlreichen Studien nachgewiesen wurde.

Unter Finasterid kommt es zu einer Reduktion von ca. 15 –25% des Prostatavolumens, zu einer Verbesserung der maximalen Harnflussrate und zu einer Verringerung der Symptome. Endokrinologisch zeigt sich ein 60-80%iger Abfall des Serum-DHT, das PSA wird um etwa 50% reduziert, das Serum-Testosteron steigt um ca. 10-20%. Finasterid ist am ehesten bei einem Prostatavolumen > 40 ml wirksam. Unter einer Langzeitmedikation senkt sich das Risiko eines Harnverhaltes, bzw. einer Prostataoperation um etwa die Hälfte.

Eine konservative Behandlung der BPH ist beim Vorliegen folgender Komplikationen NICHT indiziert:

Rezidivierender Harnverhalt, rezidivierende Harnwegsinfektionen, konservativ nicht beherrschbare, rezidivierende Makrohämaturien, Harnblasenkonkremente, Dilatation des oberen Harntraktes, eingeschränkte Nierenfunktion oder Niereninsuffizienz.

1.2.7.2 Operative Therapieoptionen

Die Transurethrale Elektroresektion der Prostata (TURP) und die offene Prostatektomie bei Prostatavolumina > 80-100 ml gelten nach wie vor als „Goldstandard“. Sie sind bei Patienten mit ausgeprägter Symptomatik und hochgradiger Obstruktion nach erfolgloser medikamentöser Therapie indiziert.

Bei absoluter OP-Indikation (Harnverhalt, Dilatation des oberen Harntraktes, Blasensteine) ist die Prostatektomie Therapie der Wahl. In den letzten Jahren wurden eine Reihe von minimal invasiven Behandlungsverfahren entwickelt (transurethrale Mikrowellenthermitherapie, TUNA-Technik oder

Laserprostatektomie). Diese können auch auf ambulanter Basis ohne Narkose durchgeführt werden und zeigen zum Teil gute klinische Ergebnisse.

1.3 Prostatitis

1.3.1 Pathogenese

Eine Prostatitis entsteht entweder hämatogen bei gleichzeitiger Entzündung anderer Parenchymorgane, häufiger aber kanalikulär über die Urethra aufsteigend. Bei einer Proktitis kann sie auch lymphogen entstehen. Prädisponierend für eine Prostatitis sind Harnröhrenstrikturen, Urethradivertikel, ein Prostataadenom und das Vorliegen eines Diabetes mellitus.

1.3.2 Klinik

Die akute Prostatitis ist durch folgende Symptome gekennzeichnet:

Pollakisurie, imperativer Harndrang, Algurie, (hohes) Fieber, Dammschmerz, Schmerzen beim Stuhlgang.

Die Palpation ist sehr schmerzhaft; bei Abszedierung zeigt sich ggf. eine Fluktuation.

Bei der chronischen Prostatitis liegen ständige Dysurien, imperativer Harndrang, perineales Druckgefühl, Parästhesien, Störungen der Sexualfunktion und fakultativ eine Hämospemie vor. Die Palpation ist nur z.T. schmerzhaft. Der Tastbefund zeigt oft eine veränderte Konsistenz.

1.3.3 Diagnostik

In den Laboruntersuchungen zeigt sich eine Leukozytose, Leukozyturie und eine positive Dreigläserprobe. Ebenso durchgeführt werden sollten Tests auf das Vorliegen von Chlamydien, Mykoplasmen, Ureaplasmen, Pilzen oder TBC, des Weiteren eine Urin-/ Exprimatkultur und ggf. eine Ejakulatkultur bei chronischer Prostatitis.

Eine kulturelle Anzüchtung von Bakterien aus dem Prostatasekret, bzw. Ejakulat beweist die Entzündung. Bei Prostatitis mit Fieber ist eine Prostatamassage zur Sekretgewinnung allerdings kontraindiziert, da hier die Gefahr einer Urosepsis besteht.

Bei jungen Patienten findet sich hinsichtlich der auslösenden Keime oft eine Chlamydien- und Ureaplasmenprostatitis, bei älteren Patienten finden sich eher Bakterien (besonders E. coli).

Auf Grund der bakteriellen Diagnostik ergibt sich folgende Einteilung der Prostatitis:

- Akute bakterielle Prostatitis
- Chronische Prostatitis
- Pilz-Prostatitis
- Prostatitis im Rahmen einer Gonorrhoe

1.3.4 Therapie

Die akute bakterielle Prostatitis wird antibiotisch behandelt. Hierbei sind je nach Antibiotogramm Cotrimoxazol, Cephalosporine, Gyrasehemmer oder Doxycyclin indiziert. Zusätzlich werden Spasmoanalgetika eingesetzt.

Die antibiotische Therapie kann bis zu vier Wochen und länger dauern, um den Übergang in eine chronische Prostatitis zu verhindern.

Bei Chlamydien- und Ureaplasmainfekten sind Gyrasehemmer Mittel der Wahl. Hier muss auch eine Untersuchung und Mittherapie des Sexualpartners erfolgen.

Bei der chronischen Prostatitis sind Antibiotika nur bei positiver Kultur indiziert, wobei hier hochdosiert Gyrasehemmer zum Einsatz kommen. Symptomatisch werden Spasmoanalgetika und Medikamente zur Regulierung des Stuhlgangs gegeben.

1.4 PSA

Das heutige PSA wurde von Hara et al. zum ersten Mal im menschlichen Seminalplasma entdeckt und als „?-Seminoprotein“ bezeichnet ²⁵. Li und Beling isolierten 1973 das von ihnen „E₁-Antigen“ genannte Protein ²⁶. 1978 wurde das sog. „p30“ von Sensabaugh vollständig charakterisiert und als sehr immunogenes Glykoprotein beschrieben ²⁷. Wang et al. berichteten 1979 erstmals von der Immunpräzipitation eines Antigens, das in keinem anderen Gewebe nachweisbar war und daher von ihnen als „Prostata-Spezifisches-Antigen“ bezeichnet wurde ²⁸. Sie konnten auch zeigen, dass das PSA sich von der seit 1938 zur Diagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzten prostata-spezifischen sauren Phosphatase (PAP) immunologisch und chemisch unterschied. Seit 1992 steht fest, dass alle oben genannten Proteine mit ihren übereinstimmenden Aminosäuresequenzen auf einem einzigen Genlocus kodiert werden und somit identisch sind ²⁹. Papsidero et al. konnten das PSA 1980 auch im Serum von Prostatakarzinompatienten nachweisen ³⁰.

1.4.1 Molekularstruktur

Für das humane PSA konnte ein Molekulargewicht von 33-34 kDA ermittelt werden (SDS-Page: Sodium-Dodecyl-Sulphate-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese). Es ist ein monomeres aus 237 Aminosäuren (AS) bestehendes einkettiges Glykoprotein, das strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit mit Serinproteasen und Kallikreinen besitzt ³¹.

Abbildung 3: Gensequenz des PSA (aus ³²)

```

1  GGTGCTTAG GCACACTGGT CTGGAGTGC AAGGATCTA GGCACGTGAG GCTTTGTATG AAGAATCGGG GATCGTACCG ACCCCCTGTT TCTGTTTC
101 CCTGGGCATG TCTCCTCTGC CTTTGTCCCC TAGATGAAGT CTCCATGAGC TACAAGGGCC TGGTGCATCC AGGGTGATCT AGTAATTGC AGAACAGCA
steroid receptor binding consensus sequence—————
201 TGCTAGCTCT CCCTCCCTT CCACAGCTCT GGGTGTGGGA GGGGGTTGTC CAGCCTCCAG CAGCATGGGG AGGGCCTTGG TCAGCCTCTG GGTGCCAG
putative TATA box
301 GGGCAGGGGC GGAGTCTCG GGAATGAAGG TTTATAGG CTCCTGGGG AGGCTCCCA GCCCAAGCT TACCACCTGC ACCCGAGAG CTGTGTCA
401 ATGTGGGTCCC GTTGTCTTCCT ACCCTGTCCCTG ACCTGGATTC GTGA GAGGGGCCAT GGTGGGGGG ATGCAGGAGA GGGAGCCAGC CCTGACTE
M W V P V V F L T L S V T W I G splice donor
501 AAGCTGAGGC TCTTTCCCC CCAACCCAGC ACCCCAGCCC AGACAGGGAG CTGGGCTCTT TTCTGTCTCT CCCAGCCCCA CTTCAGGCC ATACCCCT
601 TCCCTCCAT ATTGCAACAG TCCTCACTCC CACACCAGGT CCCCCTCCC TCCCACTTAC CCCAGAACTT TCTTCCCAT TGGCCAGCCA GCTCCCTC
701 CCCAGCTGCT TACTAAAGG GGAAGTTCTT GGCATCTCC GTGTTTCTCT TTGTGGGGCT CAAAACCTCC AAGGACCTCT CTCAATGCCA TTGGTTCT
801 GGACCGTATC ACTGGTCCAT CTCCTGAGCC CCTCAATCCT ATCAGAGTCT ACTGACTTTT CCATTTCAGC TGTGAGTGTG CAACCTATC CCAGAGAG
901 TGATGCTTGG CCTCCCAATC TTGCCTAGG ATACCCAGAT GCCAACCAAG CACCTCTTC TTCTCTAGCC AGGCTATCTG GCTTGAGACA ACAATG
1001 CCTCAGTCT GGCATGGGA CTCTGAGAAC TCCTCATTCC CTGACTCTTA GCGCCAGACT CTTCATTGAG TGGCCACAT TTTCTTAGG AAAAACAI
1101 GCATCCCCAG CCACAAGTGC CAGCTCTCTG AGTCCCCAAA TCTGCATCCT TTTCAAAACC TAAAAACAA AAAAAACA AATAAACAA AACCAAI
1201 GACCAGAACT GTTTCTCAA CCTGGGACTT CCTAACTTT CCAAAACCTT CCTTTCCAG CAACTGAACC TGGCCATAAG GCAGTTATCC CTGGTTCA
1301 GCACCCCTTA TCCCTCAGA ATCCACAATC TGTACCAAGT TTCCCTTCTC CCAGTCCAAG ACCCCAAATC ACCACAAGG ACCCAATCC CAGACTCA
1401 ATATGGTCTG GCGCTGTCT TGTGTCTCT ACCCTGATCC CTGGGTTCAA CTCTGCTCCC AGAGCATGAA GCTCTCCAC CAGCACCAGC CACCAACI
1501 CAAACCTAGG GAAGATTGAC AGAATCCCA GCCTTTCCCA GCTCCCCCTG CCCATGTCCC AGGACTCCCA GCCTTGTTTC TCTGCCCCG TGTCTTTI
1601 AACCACATC CTAAATCCAT CTCTATCCG AGTCCCCAG TTCCCCCTGT CAACCTGAT TCCCTGATC TAGCACCCC TCTGCAG GCGTGGGG
mature protein
1702 ATCGTGTCTCG ATTGTGGGAGGCTGG 1728
I L S R I V G G W splice acceptor————— A A P

```

Zur Familie der humanen Kallikreine (hK) gehören neben dem PSA, das dem hK3 entspricht, 14 weitere Mitglieder, von denen einige erst kürzlich identifiziert worden sind ³³. Die Kallikrein-Gene befinden sich auf Chromosom 19q13.4 und weisen untereinander bis zu 80% Homologien der DNA Sequenz auf. Von den 15 bisher bekannten Kallikreinen werden 12 durch Steroidhormone reguliert ³³.

Das hK2 und hK3 (= PSA) stammen spezifisch aus der Prostata. Das hK2 wird als ruhendes Proenzym aus der Drüsenzelle in den Extrazellulärraum sezerniert. Hier findet dann sowohl eine Autoaktivierung als auch eine Aktivierung des als Präkursorform (proPSA) sezernierten PSA (244 AS) statt. Dabei spaltet das hK2 in trypsinartiger Weise einen Anteil der AS des proPSA ab, so dass das aktive PSA-Molekül mit 237 AS entsteht ³⁴.

Das PSA wird in den Epithelzellen der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert. Es konnte zwar in geringen

Mengen auch in anderen Geweben, wie z.B. im Endometrium oder Mammakarzinom nachgewiesen werden ³⁵, doch scheint dies klinisch bezüglich der Diagnostik des Prostatakarzinoms keine Rolle zu spielen.

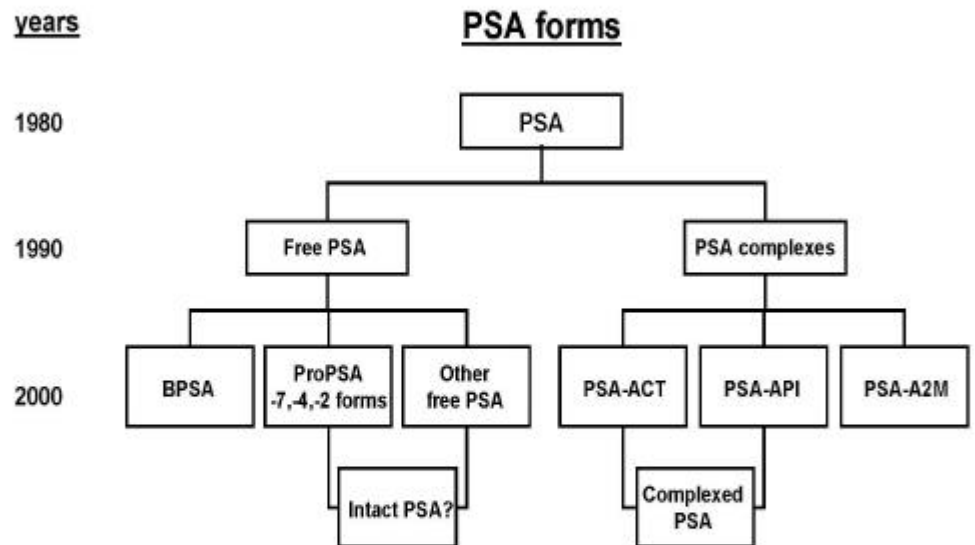
Vom Epithel der Prostata wird das PSA in Konzentrationen von mg/ml in die Samenflüssigkeit sezerniert, wo es die gelformenden Proteine aus den Samenblasen, Seminogelin I und II, sowie Fibronectin spaltet. Hierdurch wird die Verflüssigung des Ejakulats eingeleitet und die Motilität der Spermien erhöht ³⁶.

PSA zirkuliert im Serum als freie (ungebundene) Form und komplexiert an Protease-Inhibitoren ^{37,38}. 65% bis 95% des PSA sind an α_1 -Antichymotrypsin gebunden (PSA-ACT) und ca. 5% bis 35% des totalen PSA (tPSA) liegen als freies PSA (fPSA) vor ³⁹. α_1 -Antichymotrypsin ist der Proteaseinhibitor mit der größten Affinität für PSA. In geringem Maße finden sich im Serum weitere PSA-Komplexe, und zwar mit α_2 – Makroglobulin (PSA-A2M) und α_1 -Protease Inhibitor (PSA-API) ^{40,41}.

Die freie Form des PSA ist enzymatisch inaktiv. Es konnte gezeigt werden, dass auch das fPSA in verschiedenen molekularen Formen vorliegt. Eine Vorstufe des fPSA ist das sog. pro PSA (pPSA) ⁴², das im Gewebe des Prostatakarzinoms vorkommt, nicht aber im BPH - Gewebe ⁴³. Mikolajczyk et al. konnten zeigen, dass 99% des PSA im Prostatagewebe in der freien, nichtkomplexierten Form vorliegt. In Gewebeproben aus der Übergangszone (transition zone) von Patienten mit nodulärer BPH haben sie erhöhte Level einer veränderten Form des fPSA gefunden, das von ihnen BPSA genannt wurde ⁴⁴. Die Forschung über unterschiedliche Formen des fPSA steht noch ganz am Anfang, aber sie könnte zukünftig eine Rolle bei der Differenzierung zwischen BPH und dem Prostatakarzinom spielen ³⁹.

Abbildung 4 :

Übersicht über die Molekularen Formen des PSA (aus ³⁹)



Übersicht über die Entwicklung der Forschung über die molekularen Formen des PSA. Ungefähre Jahresangabe der Entdeckung der jeweiligen Form finden sich auf der linken Seite. Jede Box repräsentiert eine andere molekulare Form des PSA. Das Bayer cPSA-Assay misst PSA-ACT und PSA-API.

BPSA = BPH – assoziiertes fPSA

ProPSA = precursor-Form von fPSA

„intact“ PSA (fPSA-I) = weitere inaktive und intakte PSA-Formen plus ProPSA

PSA-ACT = PSA komplexiert an α_1 – Antichymotrypsin

PSA-API = PSA komplexiert an α_1 – Protease Inhibitor

PSA-A2M = PSA komplexiert an α_2 - Makroglobulin

Stenman et al. stellten 1991 fest, dass das PSA-ACT bei Prostatakarzinompatienten in signifikant höherem Maße auftritt als im Serum von Patienten mit BPH ³⁸. Folglich ist der relative Anteil des fPSA bei benignen Erkrankungen im Vergleich zum Prostatakarzinom höher. Für diese Unterschiede wurden verschiedene Erklärungsversuche unternommen ^{39,45}, aber eine zufriedenstellende Darstellung steht noch aus. Die Erkenntnisse haben jedoch zu einer Veränderung und Weiterentwicklung der Diagnostik des Prostatakarzinoms geführt, die in Kapitel 1.4.8 und 1.4.9 weiter beschrieben werden.

1.4.2 Rolle des PSA bei der Entwicklung des Prostatakarzinoms

Neben seiner physiologischen Funktion wurde der mögliche Einfluss des PSA bei der Entstehung eines Prostatakarzinoms diskutiert. PSA baut Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) ab, was zu einer Freisetzung von IGF-1 und einer Stimulation des Wachstums eines Prostatakarzinoms führen könnte ⁴⁶. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PSA den sog. latent transforming growth factor-beta aktiviert ⁴⁷. Andere Studien weisen jedoch darauf hin, dass PSA das Tumorstadium unterdrückt. PSA hemmt die Migration und Formation von tubulären Strukturen humaner Endothelzellen in Zellkulturen. Bei Mäusen unterdrückt PSA die Anzahl der Metastasen, die aus transplantierten Melanomzellen entstehen ⁴⁸. PSA scheint die Bildung von Angiostatin aus Plasminogen zu induzieren ⁴⁹ und eine niedrige Expression von PSA im Gewebe hängt offensichtlich mit einer schlechten Prognose zusammen ⁵⁰.

Diese Annahmen deuten auf eine antiangiogenetische Funktion des PSA hin, was im Hinblick auf das langsame Wachstum des Prostatakarzinoms nachvollziehbar wäre.

Insgesamt sind die Ergebnisse bezüglich der Funktion des PSA bei der Entstehung des Prostatakarzinoms jedoch kontrovers, so dass zur Zeit keine allgemein anerkannte Theorie vorliegt.

1.4.3 Einfluss auf die PSA-Wert Bestimmung

Der häufigste Grund für eine nicht karzinombedingte Erhöhung des Serum-PSA Wertes ist eine BPH. Daneben gibt es aber auch andere Faktoren, wie verschiedene pharmakologische Therapien, Erkrankungen der Prostata und urologische Untersuchungen und Prozeduren, die den Wert beeinflussen können.

Finasterid, ein Antiandrogen, das bei der Behandlung der BPH eingesetzt wird, senkt bei einer Dosierung von 5 mg/Tag den tPSA Wert um ca. 50% nach sechsmonatiger Gabe bei Patienten ohne ein Prostatakarzinom ^{51,52}. Die PSA Veränderungen beim einzelnen Patienten sollten individuell und vorsichtig interpretiert werden, da hier erhebliche Schwankungen auftreten ⁵¹.

Ebenfalls Einfluss auf den PSA-Wert hat eine medikamentöse Therapie mit Cisplatin, Methotrexat, Estramustinphosphat und Estradiol, die alle in unterschiedlichem Ausmaß die PSA-Serumkonzentration reduzieren ⁵³.

Eine Therapie mit Calcium-Antagonisten bewirkt einen Anstieg der PSA-Serumkonzentration ⁵³.

Ein signifikanter Anstieg des tPSA nach Ejakulation wurde mehrfach beschrieben ^{53 54}.

Auch körperliche Belastung / Training beeinflussen die Bestimmung des PSA-Wertes. Es wird vermutet, dass die durch körperliche Belastung hervorgerufene vermehrte Organdurchblutung der Prostata zu einer Enzymeinschwemmung in venöse Blutgefäße führt, wodurch der gemessene PSA-Wert ansteigt ⁵³ .

Bakterielle und abakterielle Prostatitis sowie eine Harnretention erhöhen ebenfalls den tPSA-Wert ⁵⁵. Es dauert ungefähr einen Monat nach Ende des Symptome einer Prostatitis, bis das tPSA wieder im Normbereich liegt ⁵⁶.

Die DRU, ebenso wie eine urethrale Katheterisierung ⁵⁷ oder TRUS ⁵⁸, haben wohl keinen klinisch relevanten Effekt auf den tPSA - Wert ⁵⁹.

Urologische Prozeduren wie Cystoskopie und Feinnadel-Biopsie können signifikante Erhöhungen des tPSA-Wertes auslösen ⁵⁸.

Folgende Empfehlungen sollen das Risiko einer fehlerhaften PSA-Bestimmung minimieren:

Blut für eine PSA-Bestimmung sollte abgenommen werden ⁶⁰

- vor einer DRU, bzw. erst eine Woche nach einer erfolgten DRU
- erst 48 Stunden nach Ejakulation
- frühestens 6 Wochen nach erfolgter Biopsie oder transurethraler Resektion der Prostata
- frühestens eine Woche nach Massage der Prostata
- vor, oder erst eine Woche nach TRUS oder Cystoskopie
- vor zeitlich ausgedehntem Radfahren

1.4.4 Diagnostische Aussagekraft des PSA

Bei jungen, gesunden Männern gelangt nur sehr wenig PSA retrograd in die Blutbahn, so dass die Konzentration im Serum weniger als 4 ng/ml beträgt. Durch Umbau bzw. Zerstörung der mikroskopischen Struktur des Prostatagewebes besonders beim Prostatakarzinom, aber auch bei BPH, akuter Prostatitis oder nach physikalischem Trauma diffundiert das PSA ins Stroma und gelangt über Lymphbahnen und Kapillaren in den systemischen Kreislauf, was in einer Erhöhung des Serum PSA-Wertes resultiert ³⁹.

Ein erhöhter Serum-PSA ist also ein Hinweis auf eine Veränderung der Prostata, die sowohl von einem Karzinom als auch von nichtmalignen Prozessen ausgelöst werden kann. PSA ist demnach organspezifisch, aber nicht karzinomspezifisch, weshalb der Begriff „Tumormarker“ mit Einschränkungen zu verwenden ist. PSA-Serumspiegel von Patienten mit einer gutartigen Prostataerkrankung, wie BPH, bakterieller Prostatitis, akuter Harnretention oder Prostatischer Ischämie überlappen sich mit denen von Karzinompatienten. Besonders im Bereich von 4 – 10 ng/ml, dem sog. „Graubereich“, ist die Unterscheidung benigner und maligner Prozesse schwierig.

Die Einführung des PSA-Tests 1986 hat das Management von Patienten mit einem Prostatakarzinom tiefgreifend verändert. Der vermehrte Einsatz des PSA bei asymptomatischen Patienten hat die Entdeckungsrate des Prostatakarzinoms deutlich erhöht. Die Anzahl der Diagnosen von fortgeschrittenen, nicht mehr kurablen Prostatakarzinomen und die Zahl der prostatakarzinombedingten

Todesfälle scheint sich durch die Anwendung des PSA-Tests zu verringern ^{61,62}.

In der Zeit vor dem Einsatz von PSA hatten ca. 35% der Patienten, von denen man klinisch annahm, sie hätten ein organbeschränktes Prostatakarzinom, einen positiven Lymphknotenstatus und ? hatten bereits ein fortgeschrittenes Karzinom ⁶³. Zur Zeit weisen nur etwa 5% der Patienten eine Lymphknotenbeteiligung auf ⁶¹.

Es besteht jedoch derzeit kein Konsens darüber, ob die routinemäßige Testung des PSA sinnvoll ist. Tatsache ist, dass die meisten Männer mit einem erhöhten Serum -PSA insbesondere im Bereich von 4 –10 ng/ml und normaler DRE kein Prostatakarzinom haben. Nur ungefähr 25% der Patienten mit PSA-Werten in diesem Bereich und normaler DRE haben ein Karzinom ⁶⁴.

Ebenso wie benigne Erkrankungen zu einem erhöhten PSA führen können, gibt es auch Karzinome, die mit normalen PSA-Werten einhergehen. 38% bis 48% der Patienten mit klinisch signifikantem, aber organbeschränktem Prostatakarzinom haben einen Serum PSA-Wert im Referenzbereich ⁶⁵. Diese Karzinome wären bei alleiniger Testung des PSA nicht entdeckt worden. Im Bereich unter 4 ng/ml finden sich etwa 20% der Karzinome mit besonders aggressivem Wachstumsmuster ⁶⁶.

Zur Unterscheidung von BPH und organbeschränktem Prostatakarzinom führt die Bestimmung des tPSA in Patientenkollektiven mit einem Serum-PSA-Wert von 4 ng/ml oder weniger zu einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von nur 49% ⁶⁷.

Im Bereich größer als 4 ng/ml wird die Spezifität des PSA mit 60% bis 70% angegeben ⁶⁸.

Es mangelt dem PSA also besonders im Graubereich von 4 – 10 ng/ml an Spezifität zwischen benignen Erkrankungen und einem Prostatakarzinom zu unterscheiden. Dieser Mangel führt zu vielen unnötigen Biopsien, die mit Risiken für den Patienten verbunden sind, einer damit verbundenen Steigerung der Kosten für zusätzliche Diagnostik und zu einer nicht zu vernachlässigenden psychischen Belastung des Patienten. Auf Grund dieser Probleme besteht enormes Interesse daran, die Leistung des Markers PSA im Hinblick auf bessere Sensitivität und Spezifität zu verbessern. Dies hat in den letzten Jahren zu erheblichen Anstrengungen im Bereich der Forschung geführt.

1.4.5 PSA density

Um die Unterscheidung zwischen benignen Erkrankungen und einem Prostatakarzinom besonders bei PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml und normaler DRE weiter zu verbessern, wurden verschiedene Strategien vorgeschlagen.

Eine davon ist die 1992 eingeführte PSA density ⁶⁹, die berücksichtigt, dass ein Karzinom pro Volumen mehr PSA freisetzt als eine BPH ⁵⁷. Ein Quotient (PSA / Volumen der Prostata) von über 0,15 ng/ml wurde als Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms gewertet und galt als Indikation für eine Stanzbiopsie ⁷⁰.

Die Effizienz dieser Methode wird aber eingeschränkt durch eine hohe Variabilität der interindividuellen Volumenbestimmung mittels TRUS und durch altersbedingte Variabilität der PSA-Werte ². Catalona et al. berichteten, dass bei einem cutoff von 0,15 ng/ml/cc ungefähr 50% der Karzinome übersehen worden wären ⁷¹. Die PSA

density sollte also nicht als Indikation für eine Biopsie verwendet werden.

Mit Hilfe des sog. „Transition zone PSA“ (PSA-TZ) versucht man die Spezifität zu verbessern, indem man die Proportion des PSA betrachtet, das in der Übergangszone der Prostata gebildet wird. Dieses Konzept basiert darauf, dass eine BPH histologisch hauptsächlich in der Übergangszone lokalisiert ist. Einer Studie von Djavan et al. zufolge erreicht man mit einem cutoff von 0,35 ng/ml/cc einen positiven Vorhersagewert von 74% für ein Prostatakarzinom bei Patienten mit einem PSA unter 10 ng/ml ⁷². Auf Grund mangelnder Reproduzierbarkeit und erheblicher Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern bezüglich der Volumenmessung mittels TRUS scheint der Einsatz von PSA-TZ wenig erfolgversprechend ⁷³.

1.4.6 PSA velocity

Das Konzept der PSA velocity wurde ebenfalls 1992 eingeführt, um die Diagnostik des Prostatakarzinoms zu verbessern ⁷⁴. In der Studie von Carter et al. konnten bei Männern mit einem Karzinom größere Veränderungen der PSA velocity beobachtet werden als bei Männern ohne Karzinom, und zwar 5 Jahre vor der Diagnosestellung. Signifikante Unterschiede in der velocity zwischen Männern mit Karzinom und mit BPH konnten bis zu neun Jahre vor der Diagnose eines Prostatakarzinoms beobachtet werden ⁷⁵.

Errechnet wird die PSA velocity folgendermaßen:

$\frac{1}{2} \times ([PSA_2 - PSA_1 / \text{Zeit}_1 \text{ in Jahren}] + [PSA_3 - PSA_2 / \text{Zeit}_2 \text{ in Jahren}])$ wobei PSA_1 die erste PSA-Messung, PSA_2 die zweite und PSA_3 die dritte darstellt.

Es sollten mindestens drei PSA Messungen innerhalb von zwei Jahren durchgeführt werden, um die bestmögliche Aussage der PSA velocity zu erhalten ⁷⁵.

Ein Anstieg des PSA-Wertes von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr sollte ein starker Hinweis auf das Vorliegen eines Karzinoms sein.

Problematisch ist hierbei, dass mögliche Intra- und Interassayschwankungen besonders im niedrigen Messbereich zu ungenauen und somit schwer vergleichbaren Messergebnissen führen können.

Der PSA-Verlauf sollte für mindestens drei Jahre mit dem gleichen Testsystem bestimmt werden, um eine valide Aussage zu erhalten. Wird dies berücksichtigt, kann die PSA velocity eine Entscheidungshilfe im Hinblick auf eine eventuell durchzuführende Biopsie sein ⁷³.

1.4.7 Alterskorrigierte PSA-Werte

Oesterling et al. schlugen 1993 alterskorrigierte PSA-Werte vor, um die Sensitivität besonders bei jüngeren Männern und die Spezifität bei älteren Patienten zu erhöhen ⁷⁶. Altersspezifische Referenzwerte sollten zu einer höheren Entdeckungsrate von Prostatakarzinomen bei jungen Männern mit frühen, organbeschränkten Tumoren führen, die von einer lokalen Therapie profitieren würden. Unnötige Biopsien bei älteren Männern mit klinisch insignifikanten Tumoren sollten verringert werden.

Alterskorrigierte PSA-Werte werden in verschiedenen Studien kontrovers beurteilt.

Einige berichten, dass die Verwendung von alterskorrigierten PSA-Werten die Zahl der entdeckten Karzinome bei Männern unter 60 erhöht und die Anzahl der Biopsien bei älteren Männern verringert, wobei nur ca. 3% mehr Karzinome übersehen werden. Mehr als 75% der zusätzlich entdeckten Karzinome bei Männern unter 60 hatten günstige pathologische Kriterien, ebenso wie mehr als 90% der Karzinome, die bei älteren Männern übersehen worden waren^{77,78}.

In anderen untersuchten Kollektiven war die PSA-Verteilung der gefundenen Karzinome nicht altersabhängig. Der cutoff von 4 ng/ml wurde von Catalona et al. als optimal für alle Altersgruppen beschrieben⁷⁹. Verwendet man z.B. den vorgegebenen cutoff-Wert für das 70. – 75. Lebensjahr (6,5 ng/ml), so werden bis zu 40% der Karzinome ohne auffälligen Tastbefund mit einem PSA zwischen 4 – 10 ng/ml übersehen⁸⁰.

Der als Standard geltende Referenzbereich von 0 – 4 ng/ml scheint die effektivste und kostengünstigste Methode für die Früherkennung zu bleiben⁸¹.

1.4.8 Bedeutung des freien PSA

Seit der Entdeckung der molekularen Formen des PSA hat man versucht, durch ihre Bestimmung die klinische Aussagekraft des PSA zu verbessern. Nachdem Stenman und Lilja 1991 herausgefunden hatten, dass der Anteil des PSA-ACT am Gesamt-PSA bei Patienten mit Prostatakarzinom höher und der Anteil des freien PSA niedriger ist als bei BPH Patienten^{37,38}, wurden die molekularen Formen des PSA und deren Ratios vermehrt eingesetzt mit dem Ziel, die Spezifität des PSA zu verbessern.

Je niedriger also der Anteil des freien PSA am Gesamt PSA, im folgenden %fPSA genannt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom vorliegt ⁸²⁻⁸⁴.

Das %fPSA wird daher verwendet, um die Sensitivität der Karzinomentdeckung bei normalen PSA-Werten (4 ng/ml oder weniger) zu erhöhen und die Spezifität bei erhöhten PSA-Werten (besonders im Bereich von 4 -10 ng/ml) zu verbessern.

Catalona et al. konnten in einer großen Multicenter Studie zeigen, dass bei einem %fPSA cutoff von ≥ 25 und einer Karzinomentdeckungsrate von 95% die Anzahl der unnötigen Biopsien um 20% verringert werden konnte ⁸⁵. Diese Daten waren reproduzierbar und haben dazu geführt, dass die U.S. Food and Drug Administration das %fPSA als Marker zur Früherkennung des Prostatakarzinoms anerkannt hat ^{82,83}.

Eine weitere Einsatzmöglichkeit des %fPSA ist dessen Bestimmung im tPSA Bereich ≤ 4 ng/ml. Es wurde festgestellt, dass 13 – 20% der Männer mit asuspekter DRU und einem normlen tPSA (zwischen 2,6 und 4 ng/ml) innerhalb einer Periode von 3 bis 5 Jahren ein klinisch signifikantes Prostatkarzinom entwickeln ^{86,87}.

Es konnte nachgewiesen werden, dass der Einsatz des %fPSA in diesem Bereich die Erkennung von frühen organbeschränkten Stadien des Prostatakarzinoms verbessert und dadurch die Heilungsraten durch chirurgische Intervention gesteigert werden können ^{88,89}.

Zusätzlich zu seinem Einsatz bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms scheint das %fPSA auch aussagekräftig zu sein im Hinblick auf die Aggressivität eines Tumors und kann daher möglicherweise auch zum Staging eingesetzt werden. Southwick et al. fanden in einer prospektiven Multicenter-Studie heraus, dass das

%fPSA die stärkste Vorhersagekraft bezüglich des postoperativen pathologischen Stagings hat ⁹⁰.

Einen statistisch signifikanten Unterschied der %fPSA-Level zwischen aggressiven (definiert entweder durch extrakapsuläre Ausdehnung, Metastasen, Gleason score ≥ 7 , oder positiver Absetzungsrand bei Prostatektomie) und nichtaggressiven Karzinomen - bereits 12 Jahre vor Diagnosestellung - beschreiben Carter et al. nach Auswertung von Daten aus der Baltimore Longitudinal Aging Studie ⁹¹. Diese Studie legt nahe, dass das %fPSA die Aggressivität eines Tumors viele Jahre vor dem Auffälligwerden des tPSA vorhersagen kann.

Die zur Zeit klinisch sinnvollste Verwendung des %fPSA ist dessen Bestimmung im tPSA Bereich von 4 – 10 ng/ml ⁸²⁻⁸⁴ bei Patienten mit normaler DRU, um das Risiko für das Vorliegen eines Karzinoms besser einschätzen zu können ⁵⁵.

1.4.9 Complexes PSA

Der Ausdruck „complexes PSA“ beinhaltet die an α_1 -Antichymotrypsin und α_1 -Protease Inhibitor gebundenen Formen des PSA und wird im folgenden cPSA genannt.

Seit Stenman et al. berichtet hatten, dass die Messung des cPSA zur Diagnostik des Prostatakarzinoms eine höhere Sensitivität im Vergleich zur Messung des tPSA aufweist, haben sich zahlreiche Studien mit der Wertigkeit des cPSA beschäftigt. Interessant ist, dass hier sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden und die Bedeutung des cPSA kontrovers beurteilt wird.

Die ersten Studien von Brawer et al. ⁹² ergaben eine verbesserte Spezifität des cPSA (cutoff 3,75 ng/ml) im Vergleich zu %fPSA

(cutoff 25%) und tPSA (cutoff 4,0 ng/ml). In der Folge wurde von dieser Arbeitsgruppe ein größeres Patientenkollektiv untersucht, wobei die Leistung des cPSA und die des %fPSA vergleichbar waren ⁹³. Bei einer festgelegten Sensitivität im Bereich von 85% bis 95% war die Spezifität des cPSA und des %fPSA ähnlich, wobei dies auch für den tPSA Bereich von 4 – 10 ng/ml zutraf. Das cPSA und das %fPSA erzielten beide eine höhere Spezifität als das tPSA. Im t-PSA Bereich von 4 – 6 ng/ml erreichte das cPSA eine bessere Spezifität als das %fPSA und das tPSA.

Okihara et al. berichteten ebenfalls von einer höheren Spezifität des cPSA in einem tPSA Bereich von 2,5 bis 4,0 ng/ml, verglichen mit %fPSA ⁹⁴.

Das cPSA (Bayer Immuno 1® Complexed PSA) wurde im Jahr 2000 von der U.S. Food and Drug Administration als Marker für die Diagnostik des Prostatakarzinoms anerkannt.

Ein Vorteil der alleinigen Bestimmung des cPSA als diagnostischer Marker für das Prostatakarzinom wird darin gesehen, dass nur ein einziger Wert bestimmt werden muss. Bei Verwendung des %fPSA müssen sowohl das fPSA als auch das tPSA bestimmt werden, wobei zum einen die mögliche Variabilität zwischen unterschiedlichen Assays und zum anderen der höhere Kostenfaktor als ungünstig beschrieben werden.

Andere Studien konnten die oben genannten vielversprechenden Ergebnisse allerdings nicht bestätigen. Tanguay et al. berichteten, die Bestimmung des %fPSA sei der des cPSA und des tPSA in allen untersuchten tPSA-Bereichen eindeutig überlegen ⁹⁵. Ihrer Meinung nach ist die Bestimmung des cPSA als alleiniger Marker nicht sinnvoll.

Auch Stamey et al. sahen keinen Vorteil in der Bestimmung des cPSA ⁹⁶. Sie berichteten, die Leistung des cPSA sei nur geringfügig besser als die des tPSA und der des %fPSA und der Ratio c/t PSA unterlegen.

Die Berliner Arbeitsgruppe um Klaus Jung konnte in zahlreichen Studien keine Verbesserung der Spezifität durch alleinige Verwendung des cPSA erkennen ⁹⁷⁻⁹⁹.

Auch Reiter und Stieber kommen zu dem Ergebnis, dass die Bestimmung des cPSA keinen Vorteil bringt und daher nicht empfehlenswert ist ¹⁰⁰.

Neuere Untersuchungen haben sich mit der diagnostischen Aussagekraft der an Alpha₂-Makroglobulin (PSA-A2M) und Alpha1-Protease-Inhibitor (PSA-API) komplexierten PSA-Moleküle beschäftigt. Es wurde festgestellt, dass der Anteil des PSA-A2M und der des PSA-API bei Patienten mit BPH höher ist als bei Karzinompatienten ^{40,41}.

Finne et al. berichteten, das Einbeziehen des PSA-API verbessere die Spezifität des freien und totalen PSA im tPSA Bereich von 4 – 10 ng/ml ⁴¹. Im Vergleich zu tPSA und %fPSA erhöhe auch die Summe von %PSA-A2M und %fPSA die Spezifität ⁴⁰.

1.5 Problemstellung

In den letzten zehn Jahren hat sich das PSA als bedeutender und aussagefähiger Tumormarker in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etabliert. Wie bereits erläutert, mangelt es dem tPSA allerdings an Spezifität zwischen benignen Erkrankungen und einem Prostatakarzinom zu unterscheiden, was zu vielen unnötigen Biopsien führt. Die Untersuchung der einzelnen molekularen Formen des PSA soll die Frage klären, ob durch ihre Verwendung eine bessere Differenzierung erreicht werden kann.

Ziel unserer Untersuchung war es, die klinische Aussagekraft des von Bayer Ende des Jahres 2000 entwickelten Immunassays für komplexes PSA (Bayer Immuno 1[®] cPSA Assay) zu ermitteln. Es sollte überprüft werden, inwieweit die Verwendung des cPSA als alleiniger Marker Verbesserungen im Hinblick auf erhöhte Spezifität erreicht und ob das cPSA in der klinischen Routinediagnostik zuverlässige Ergebnisse bietet.

Im Vergleich dazu bestimmten wir das tPSA und fPSA mit Testsystemen der Firmen Roche und Bayer und berechneten die verschiedenen Ratios. Wir haben den tPSA –Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml gewählt, da insbesondere in diesem sogenannten „Graubereich“ die Differenzierung zwischen benignen Erkrankungen und einem Karzinom der Prostata Schwierigkeiten bereitet. Gesondert betrachtet haben wir den oberen Normbereich des tPSA zwischen 2 und 4 ng/ml.

2. Material und Methoden

2.1 Entnahme der Proben

Es wurden insgesamt 413 Serumproben von Patienten der Urologischen Klinik der J.W. Goethe Universität in Frankfurt am Main analysiert. Die Proben wurden vor diagnostischer oder therapeutischer Intervention entnommen, um mögliche Fehlbestimmungen durch Manipulationen an der Prostata auszuschließen.

Die Blutproben wurden mit Hilfe von Serummonovetten entnommen und ca. 60 Minuten bei Raumtemperatur gelagert. Danach wurden die geronnenen Proben zentrifugiert und bis zur weiteren Verwendung bei – 80° C aufbewahrt. Die Proben wurden nur einmal eingefroren und nach dem Auftauen sorgfältig gemischt.

2.2 Patienten

Das Patientenkollektiv wurde aufgeteilt in eine Gruppe von 109 Personen mit einem tPSA (gemessen mit dem Testsystem Elecsys 2010) im Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml. Bei diesen 109 Patienten wurde das tPSA, das fPSA und das cPSA mit Testkits der Firma Bayer bestimmt, sowie das tPSA und fPSA mit Assays der Firma Roche.

In dieser Gruppe fanden sich 97 Patienten mit einer Benignen Prostatahyperplasie (Mittelwert Alter: 66, Range: 45-88). Die Diagnose wurde hier bei 63 Patienten auf Grund Digitaler Rektaler Untersuchung und Transrektalem Ultraschall gestellt. Bei 34 Patienten wurde eine BPH durch histologische Analyse des durch Biopsie, bzw. Transurethrale Resektion gewonnenen Gewebes diagnostiziert. Diese beiden Untergruppen werden im Folgenden als

eine Gruppe betrachtet, da sie sich hinsichtlich der gemessenen Ratios (f/t PSA, c/t PSA) nicht unterscheiden.

Bei 12 Patienten wurde mittels histopathologischer Untersuchung des Gewebes nach Biopsie, bzw. Radikaler Prostatektomie ein Karzinom der Prostata festgestellt (Mittelwert Alter: 65, Range: 47-78).

Um ein Vergleichskollektiv im Normbereich zu haben, wurden zusätzlich Proben von 304 gesunden Patienten im tPSA-Bereich von 0 bis 2 ng/ml ausgewertet (Mittelwert Alter: 60, Range: 22-88). In dieser Gruppe wurde das tPSA und cPSA unter Verwendung der Assays der Firma Bayer und das tPSA mit dem Assay der Firma Roche bestimmt.

2.3 Immunassays

2.3.1 Testprinzip cPSA-Bayer

Zur Messung des cPSA wurde das ACS:180[®] (Automatisiertes Chemilumineszenz System) verwendet. Das Bayer Immuno 1 cPSA Assay misst das an Alpha₁-Antichymotrypsin und das an Alpha₁-Protease Inhibitor gebundene PSA. Der geringe Teil des an Alpha₂-Makroglobulin gebundenen PSAs kann in diesem Assay nicht mitbestimmt werden, da alle Epitope im Rahmen der Komplexbildung verdeckt werden.

Im ACS: 180 cPSA Assay wird fPSA in der Probe daran gehindert, mit tPSA-Antikörpern zu reagieren. Hierzu wird die Probe mit einem

für fPSA spezifischen monoklonalen Maus-Antikörper (Vorbehandlungs-Reagenz) inkubiert. Dieser blockiert das fPSA so, dass es im Assay nicht mehr reaktiv ist. Dann wird das cPSA in der Serumprobe gemessen.

Der ACS:180 cPSA-Test ist ein Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technologie, der nach der Sandwichmethode an zwei Stellen ansetzt. Es werden konstante Mengen zweier Antikörper verwendet. Der erste Antikörper im Lite Reagenz ist ein mit Acridiniumester markierter polyklonaler Ziege-Anti-PSA Antikörper. Der zweite in der Solid-Phase enthaltene Antikörper ist ein monoklonaler Maus-Anti-PSA-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.

Das System führt automatisch die folgenden Schritte durch:

- dispensiert 36 µl Probe und 10 µl Vorbehandlungs-Reagenz in eine Küvette und inkubiert die Mischung 2,5 Minuten lang bei 37°C
- dispensiert 250 µl Solid Phase und 100 µl Lite-Reagenz und inkubiert die Reagentien 7,5 Minuten lang bei 37°C
- trennt, aspiriert und wäscht die Küvetten mit deionisiertem Wasser
- dispensiert jeweils 300 µl Reagenz 1 und Reagenz 2, um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen
- druckt die Ergebnisse entsprechend der Druckvorgaben aus

Zwischen der cPSA-Menge in der Serumprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein direkter Zusammenhang.

Der ACS:180 cPSA-Test misst cPSA-Konzentrationen bis zu 100ng/ml mit einer Mindest-Nachweiskonzentration von 0,03 ng/ml.

2.3.2 Testprinzip fPSA-Bayer

Das ACS:180 fPSA Assay ist ebenfalls ein zweiseitiges Sandwich-Immunoassay, das Chemilumineszenz-Technologie verwendet. Auch hier werden konstante Mengen zweier Antikörper verwendet, wobei der erste ein mit Acridiniumester markierter polyklonaler Schaf-Anti-PSA-Antikörper und der zweite ein monoklonaler Maus-Anti-fPSA-Antikörper ist.

Der automatisierte Ablauf entspricht dem in 2.3.1 beschriebenen.

Die gemessenen RLUs korrelieren mit der Konzentration des fPSA.

Der ACS:180 fPSA Test misst fPSA-Konzentrationen bis zu 20 ng/ml mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml.

2.3.3 Testprinzip tPSA-Bayer

Das tPSA Assay entspricht in seiner Funktionsweise dem eben beschriebenen cPSA und fPSA Assay, wobei Gesamt-PSA-Konzentrationen von bis zu 100 ng/ml gemessen werden mit einer Mindest-Nachweiskonzentration von 0,01 ng/ml.

2.3.4 Testprinzip tPSA-Roche und fPSA- Roche

Unter Verwendung der Elektrochemilumineszenz-Technologie wird das tPSA und fPSA auf dem Analyseautomaten Elecsys 1010/2010 der Firma Roche bestimmt. Auch dieses Assay funktioniert nach dem Sandwichprinzip unter Verwendung zweier Antikörper.

Während der ersten Inkubation bildet ein biotinylierter monoklonaler PSA-spezifischer Antikörper mit einem mit Ruthenium-Komplex

markiertem monoklonalen PSA-spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex. In der folgenden zweiten Inkubation wird der Komplex nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt.

Der Messbereich des tPSA Assays liegt zwischen 0,002 ng/ml und 100 ng/ml; das fPSA Assay hat einen Messbereich von 0,01 ng/ml bis 50 ng/ml.

2.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Statistik-Software SPSS® 9.0 für Windows. Ein Teil der Tabellen wurde mit Microsoft Excel 8.0 erstellt.

Für alle gemessenen Marker wurde das arithmetische Mittel und der Median bestimmt.

Der Mann-Whitney U Test wurde durchgeführt, um die Studiengruppen zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde definiert als $p < 0,05$.

Die diagnostische Aussagekraft der untersuchten Marker wurde mit Hilfe von Receiver Operating Characteristic Curves (ROC-Kurven) analysiert und verglichen. Die jeweiligen Flächen unter der Kurve (area under the curve = AUC) sind ein Maß für die Vorhersagekraft

eines Tests, die bei einem Test ohne jede Vorhersagekraft bei $\leq 50\%$ und im Maximalfall bei 100% liegt. Hierbei wird für eine Reihe von Grenzwerten die Spezifität verschiedener Sensitivitätslevel ermittelt.

Als Spezifität bezeichnet man die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gesunder ein negatives Testergebnis aufweist und als Sensitivität die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kranker tatsächlich ein positives Ergebnis erhält.

3. Ergebnisse

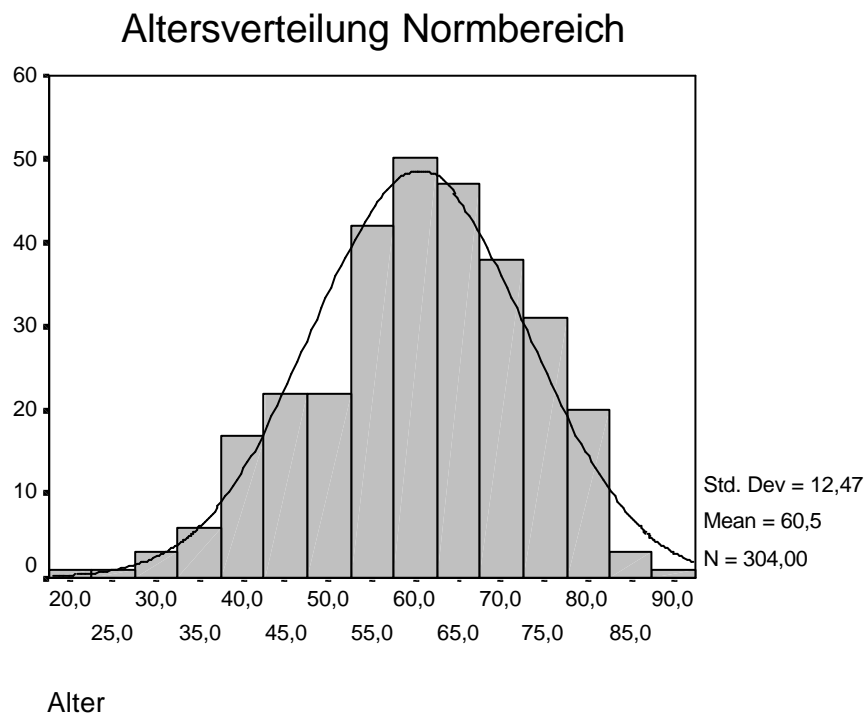
Im Folgenden werden die Ergebnisse getrennt nach Normalbereich (tPSA 0-2ng/ml) und Graubereich (tPSA 2-10 ng/ml) dargestellt.

3.1 Normbereich

3.1.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung der 304 gesunden Probanden mit einem tPSA im Bereich zwischen 0 und 2 ng/ml zeigt folgende Abbildung. Die Patienten sind im Durchschnitt (arithmetisches Mittel) 60,5 Jahre alt. Der jüngste Patient ist 22 Jahre alt, der älteste 88.

Abbildung 5:



3.1.2 Quantitative Darstellung der gemessenen Parameter

Die Auswertung der gemessenen Werte für die Gruppe der gesunden Probanden mit einem tPSA im Normbereich ergab folgende Ergebnisse:

In dieser Gruppe beträgt das tPSA-Roche im Mittel 0,8 ng/ml, das tPSA Bayer 0,6 ng/ml, das cPSA –Bayer 0,5 ng/ml und der Quotient c/t PSA-Bayer 0,8.

In der folgenden Tabelle sind zur Veranschaulichung neben dem eben genannten Mittelwert auch der Median, das jeweilige Minimum und Maximum der Werte, die Range und die Standardabweichung aufgeführt.

Tabelle 1:

Darstellung der Werte im Normbereich (tPSA 0-2ng/ml)

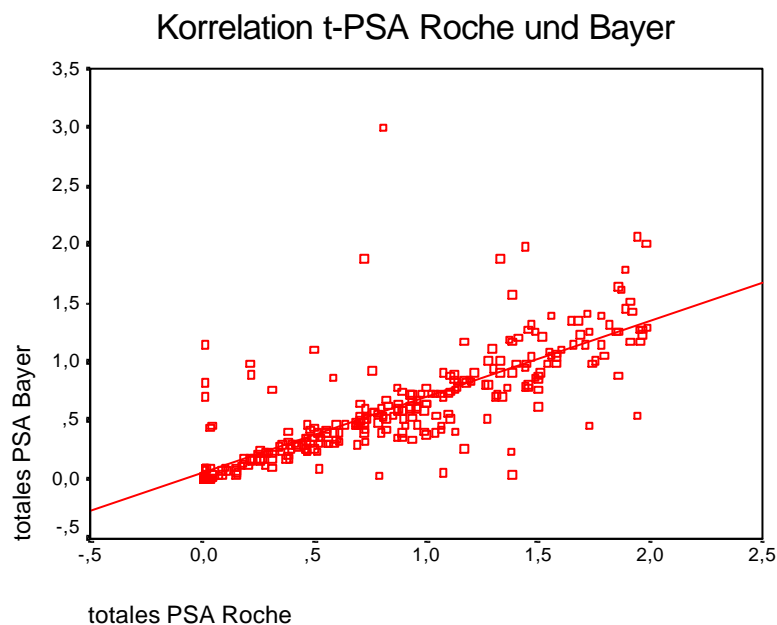
	totales PSA Roche	totales PSA Bayer	complexes PSA Bayer	Quotient C/T Bayer	Alter
N	304	304	304	274	304
Mittelwert	0,79	0,57	0,48	0,80	60,48
Median	0,77	0,47	0,39	0,85	62,00
Minimum	0,00	0,00	0,00	0,00	22,00
Maximum	1,99	3,00	3,36	1,75	88,00
Range	1,99	3,00	3,36	1,75	66,00
Stand Abweichung	0,59	0,48	0,44	0,28	12,47

3.1.3 Korrelation tPSA-Roche und tPSA-Bayer

Unter Verwendung einer Korrelationsberechnung für nonparametrische Tests (Spearman's rho) erhält man für die beiden Messgrößen tPSA-Roche und tPSA-Bayer einen Korrelationskoeffizienten R von 0,9 ($p = 0,0$). Hieraus folgt, dass die mit den unterschiedlichen Testkits (tPSA-Roche und -Bayer) gemessenen Werte eine hohe Korrelation aufweisen, was für die Qualität der Messungen spricht.

In folgender Abbildung ist die Korrelation von tPSA Roche (x-Achse) und tPSA Bayer (y-Achse) grafisch dargestellt.

Abbildung 6:



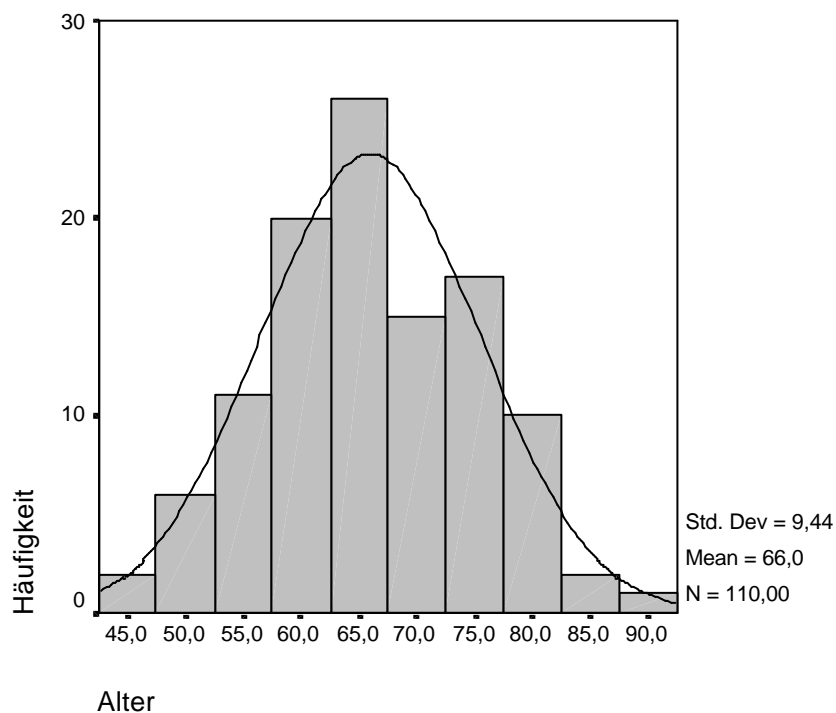
3.2 Graubereich

3.2.1 Altersverteilung

Folgende Abbildung zeigt die Altersverteilung der 109 Patienten im Graubereich (tPSA zwischen 2 und 10 ng/ml). Im Durchschnitt sind die Probanden 66 Jahre alt, wobei das Minimum 45 und das Maximum 88 Jahre beträgt.

Abbildung 7:

Altersverteilung im Graubereich

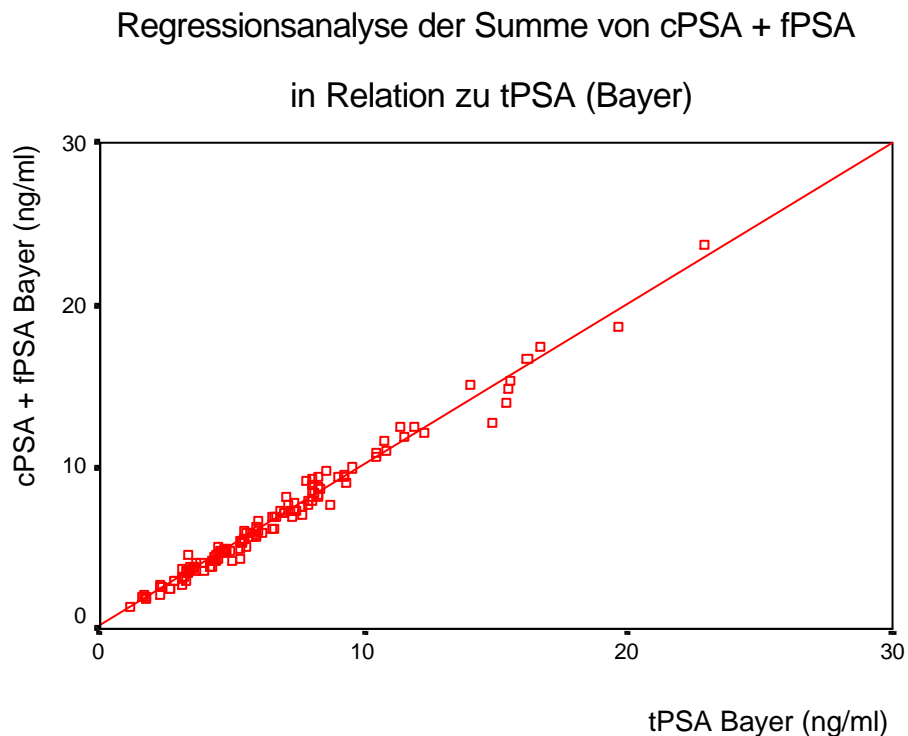


3.2.2 Regressionsanalyse der Summe von cPSA und fPSA in Relation zum tPSA

Bei metrisch skalierten Variablen dient die Regressionsanalyse der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen den Variablen. Grafisch kann die gemeinsame Verteilung durch ein sogenanntes Streudiagramm dargestellt werden, dem Form und Stärke der Beziehung der Variablen entnommen werden kann.

Abbildung 8 zeigt die Regressionsanalyse der Summe des cPSA und fPSA (y-Achse) im Vergleich zum tPSA –Bayer (x-Achse). Die ermittelte Summe liegt sehr nah an den gemessenen tPSA-Werten (Korrelationskoeffizient $R = 0,991$, $p < 0,01$). Diese hohe Korrelation spricht für die Genauigkeit der Messmethode.

Abbildung 8:



3.2.3. Quantitative Darstellung der gemessenen Parameter

Die Verteilung der gemessenen Werte im Graubereich (tPSA zwischen 2 und 10 ng/ml) aufgeteilt nach den Diagnosen Pca (Prostatacarzinom) und BPH (Benigne Prostatahyperplasie) wird im Folgenden beschrieben und in **Tabelle 2** auf der Folgeseite nochmals dargestellt.

Der Mittelwert des tPSA-Bayer bei Patienten mit Pca lag bei 6,09 ng/ml; bei BPH Patienten bei 6,13ng/ml. Die mittlere c/t PSA Ratio betrug 89% bei Pca Patienten und 86% bei BPH Patienten. Die Ratio f/t PSA-Bayer lag bei der Pca-Gruppe im Mittel bei 14% und bei der BPH-Gruppe bei 17%.

Das tPSA-Roche betrug im Mittel 5,5 ng/ml bei Pca- und 3,7 ng/ml bei BPH-Patienten. Die Ratio f/t PSA-Roche ergab 13% in der Pca-Gruppe und 17% in der BPH-Gruppe.

Wie zu erwarten war, ist das Verhältnis von freiem zu totalem PSA (Ratio f/t PSA) bei Patienten mit BPH höher als bei Patienten mit einem Prostatakarzinom und folglich das Verhältnis von komplexem zu totalem PSA bei Patienten mit einer BPH niedriger.

Tabelle 2:

Darstellung der Mittelwerte im tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml (n=109)

	Gesamt (n=109)	Pca (n=12)	BPH (n=97)
tPSA-Bayer (ng/ml) Mittelwert	6,12	6,09	6,13
cPSA-Bayer (ng/ml) Mittelwert	5,46	5,52	5,45
fPSA-Bayer (ng/ml) Mittelwert	0,84	0,79	0,85
f/t PSA-Bayer (%) Mittelwert	17	14	17
c/t PSA-Bayer(%) Mittelwert	87	89	87
tPSA-Roche(ng/ml) Mittelwert	3,89	5,47	3,7
fPSA-Roche (ng/ml) Mittelwert	0,6	0,72	0,59
f/t PSA-Roche (%) Mittelwert	16	13	17

Eine umfassende tabellarische Darstellung der berechneten Werte (Median, Mittelwert, Minimum, Maximum, Range und Standardabweichung) findet sich im Anhang auf Seite 82.

Extra ausgewertet wurde der sog. „obere Normbereich“ des tPSA zwischen 2 und 4 ng/ml.

In diesem Bereich finden sich 53% (n=58) der Messwerte des von uns untersuchten Patientenkollektivs. Es finden sich in diesem „oberen Normbereich“ immerhin vier Patienten mit einem Prostatakarzinom. Folgende **Tabelle 3** stellt die Ergebnisse der verschiedenen Marker in den einzelnen Diagnosegruppen dar.

Tabelle 3:

Darstellung der Mittelwerte im tPSA-Bereich von 2 bis 4 ng/ml (n=58)

	Gesamt (n=58)	Pca (n=4)	BPH (n=54)
tPSA-Bayer (ng/ml) Mittelwert	5,01	4,12	5,09
cPSA-Bayer (ng/ml) Mittelwert	4,49	4,04	4,51
fPSA-Bayer (ng/ml) Mittelwert	0,71	0,33	0,73
f/t PSA-Bayer (%) Mittelwert	16	8	14
c/t PSA-Bayer (%) Mittelwert	87	98	88
tPSA-Roche (ng/ml) Mittelwert	2,89	3	2,88
fPSA-Roche (ng/ml) Mittelwert	0,47	0,19	0,49
f/t PSA-Roche (%) Mittelwert	17	6	17

Die Ergebnisse im tPSA Bereich von 2 bis 4 ng/ml bestätigen sogar noch deutlicher als im oben beschriebenen Messbereich von 2 bis 10 ng/ml, dass die Ratio f/t PSA bei den Karzinompatienten deutlich niedriger ausfällt (f/t PSA-Bayer:0,08 und f/t PSA-Roche:0,06) als bei den Patienten mit einer BPH (f/t PSA-Bayer:0,14 und f/t PSA-Roche: 0,17).

Das Verhältnis von complexem zu totalem PSA ist dementsprechend in der Diagnosegruppe Pca deutlich höher (c/t PSA-Bayer: 0,98) als bei der BPH-Gruppe (c/t PSA-Bayer: 0,88).

3.2.4 Spezifität der verschiedenen PSA-Assays im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml

Die folgende **Tabelle 4** zeigt die ermittelten Grenzwerte (cutoff) und korrespondierende Spezifitäten bei festgelegten Sensitivitätsniveaus von 75% bis 100%.

Die Sensitivität eines diagnostischen Tests beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gesunder ein negatives Testergebnis aufweist. Die Qualität eines Tests, bei negativem Ausfall auch eine negative Diagnose vorauszusagen, nennt man Spezifität.

Als Lesehilfe für Tabelle 4 folgendes Beispiel anhand des Markers tPSA -Roche: Bei einem Sensitivitätslevel von 75% wurde bei einem Grenzwert (cutoff) von 3,51 ng/ml eine Spezifität von 53% ermittelt.

Im Vergleich hierzu erreicht der Marker tPSA-Bayer bei gleichem Sensitivitätslevel von 75% und einem Grenzwert von 3,5 ng/ml eine deutlich geringere Spezifität von 20%.

Tabelle 4:
Darstellung von Sensitivität, Spezifität und cutoff im tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml

		Sensitivität (%)			
		75	80	90	100
t-PSA-Bayer	cutoff (ng/ml)	3,5	3,32	3,15	3,12
	Spezifität (%)	20	18	15	14
c-PSA-Bayer	cutoff (ng/ml)	3,13	3,03	2,99	2,63
	Spezifität (%)	26	25	24	17
f/t-PSA-Bayer	cutoff (ng/ml)	19	20	24	43
	Spezifität (%)	31	29	14	5
c/t-PSA-Bayer	cutoff (ng/ml)	84	80	68	67
	Spezifität (%)	35	29	8	7
t-PSA-Roche	cutoff (ng/ml)	3,51	3,22	3,02	2,17
	Spezifität (%)	53	47	42	15
f/t-PSA-Roche	cutoff (ng/ml)	13	16	25	40
	Spezifität (%)	59	41	20	1

Die Spezifität des tPSA-Bayer liegt - bei angenommenem Sensitivitätslevel von 75% - bei 20%. Das cPSA-Bayer erreicht eine

Spezifität von 26%, die Ratio f/t PSA-Bayer 31% und die Ratio c/t PSA-Bayer 35%.

Das tPSA-Roche zeigt bei 75% Sensitivität eine Spezifität von 53% und die Ratio f/t PSA-Roche sogar 59%.

Bei einer Sensitivität von jeweils 80% erreichten das tPSA-Bayer eine Spezifität von 18%, das cPSA-Bayer 25%, die Ratio f/t PSA-Bayer 29% und die Ratio c/t PSA-Bayer ebenfalls 29%.

Die Spezifität des t-PSA-Roche lag bei einer Sensitivität von 80% bei 47% und die Ratio f/t PSA-Roche bei 41%.

Das cPSA-Bayer erreicht bei allen vier Sensitivitätslevels (75 bis 100%) eine 3% bis 9% höhere Spezifität als das tPSA-Bayer. Es erreicht jedoch nicht die Werte der Ratios c/t PSA und f/t PSA.

Erhöht sich bei Messung der unterschiedlichen Marker ihre Spezifität, so bedeutet dies konkret für die klinische Praxis, dass die Differenzierung zwischen einer benignen Erkrankung und einem Prostatakarzinom verbessert wird. Dies kann man ausdrücken, indem man berechnet, wieviel Biopsien durch die Verwendung des spezifischeren Markers eingespart werden könnten.

Bei Verwendung der Ratios c/t PSA-Bayer, bzw. f/t PSA-Bayer hätten bei einer Sensitivität von 80 % im Vergleich zum t-PSA-Bayer 11% unnötige Biopsien verhindert werden können.

Bei 75% Sensitivität hätte die Verwendung der Ratio f/t PSA-Bayer im Vergleich zum tPSA-Bayer ebenfalls 11% der Biopsien verhindern können; die Ratio c/t PSA-Bayer kommt hier auf 15% weniger Biopsien.

Auffallend ist, dass sowohl das tPSA-Roche als auch die Ratio f/t PSA Roche den Assays c-und tPSA-Bayer und auch deren Ratios überlegen zu sein scheinen.

Im Vergleich zum tPSA-Bayer hätte die Verwendung des tPSA-Roche (bei einem Sensitivitätsniveau von 75%) 33% der Biopsien überflüssig gemacht, die Ratio f/t PSA-Roche sogar 39%.

3.2.5 ROC-Analyse und Vergleich der AUC (area under the curve)

Die unterschiedliche diagnostische Aussagefähigkeit der verschiedenen PSA-Assays wurde unter Verwendung von Receiver Operating Characteristic Curves untersucht.

Hierbei werden die jeweiligen Flächen unter der Kurve (AUC) berechnet und verglichen. So lässt sich eine Aussage machen über die Vorhersagekraft der Assays in Hinblick auf die Differenzierung zwischen einem Prostatakarzinom und einer BPH.

Die Fläche unter der Kurve (AUC) wird in Prozent angegeben. Anhand der einzelnen Prozentwerte der verschiedenen Marker kann man die Vorhersagekraft vergleichen.

z.B.: AUC von tPSA-Bayer = 48% vs. AUC von tPSA-Roche = 74%,
folglich hat der Marker tPSA-Roche eine $(74-48 = 26)$ um 26% bessere Vorhersagekraft im Vergleich zum tPSA-Bayer.

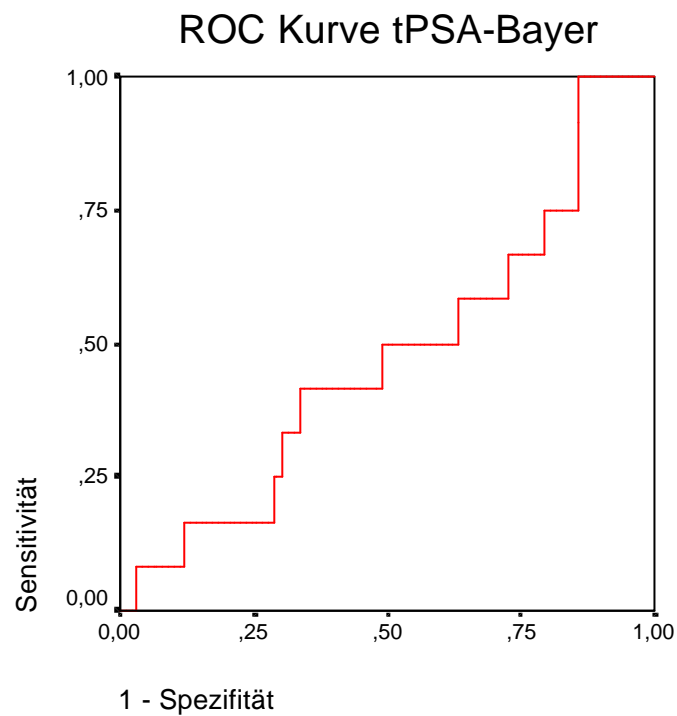
Im Folgenden werden erst die ROC-Kurven in **Abbildung 9 und 10** (Seiten 59-66) grafisch dargestellt, dann werden die berechneten Flächen unter der Kurve (AUC) in **Tabelle 5** (Seite 67) parallel zum Vergleich aufgeführt. In **Abbildung 11** (Seite 67) werden die AUCs noch einmal grafisch als Balkendiagramm verglichen.

Danach (Seite 68) werden der Inhalt der **Tabelle 5** und der **Abbildung 11** ausführlich beschrieben und interpretiert.

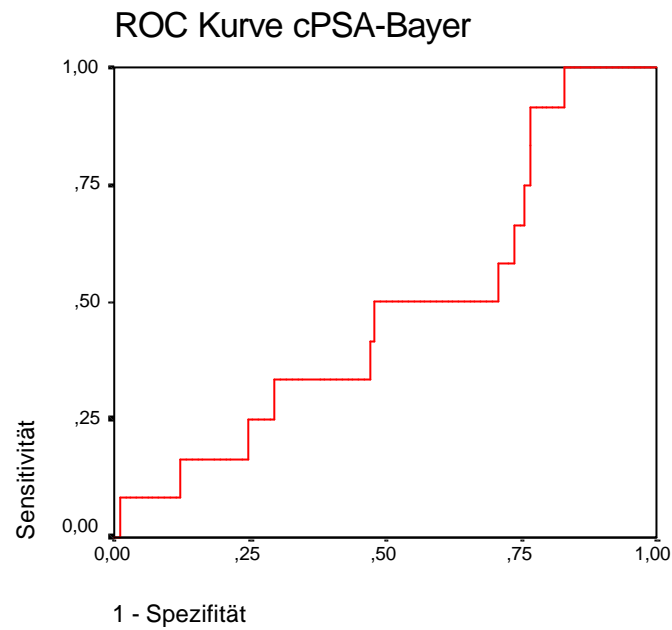
Abbildung 9 stellt die berechneten ROC-Kurven für jeden der 6 gemessenen Marker im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml grafisch dar:

Abbildung 9:

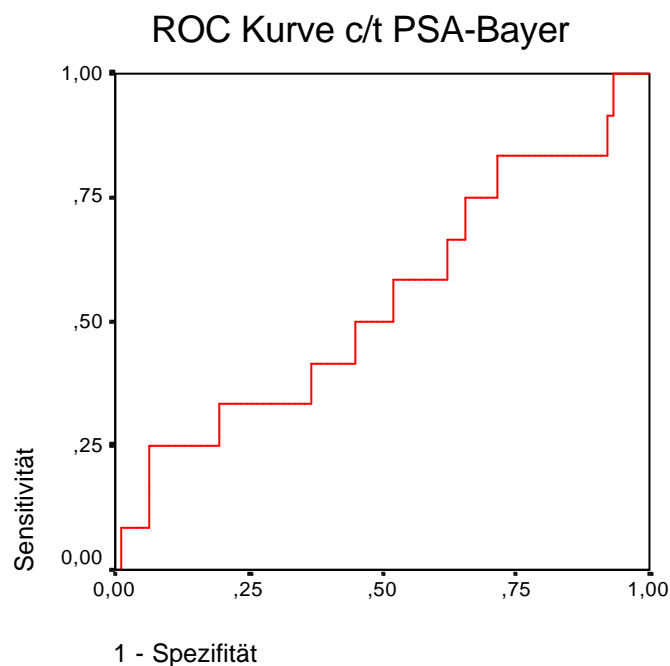
Grafische Darstellung der ermittelten ROC Kurven im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml



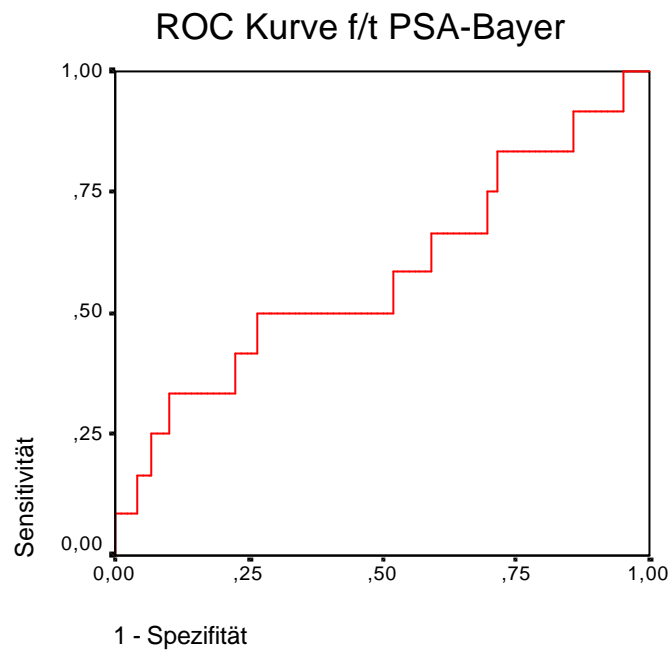
Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve - entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für das **tPSA-Bayer 48 %**.



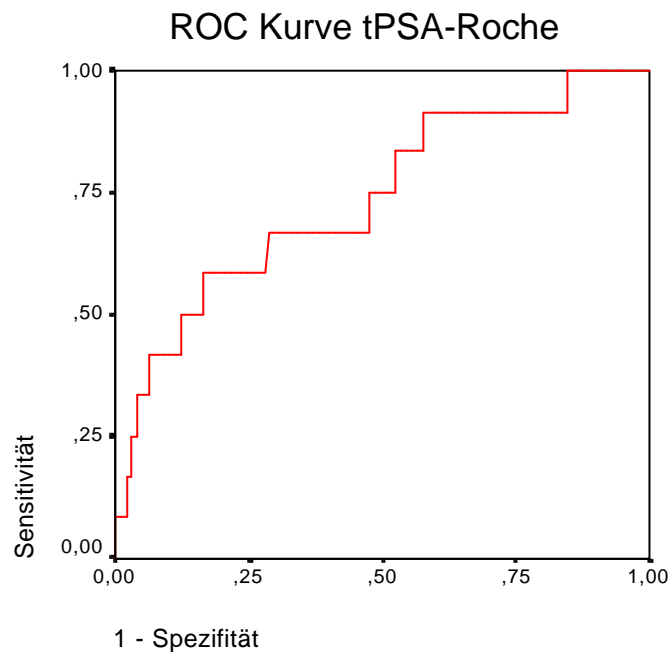
Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve - entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für das **cPSA-Bayer 49 %**.



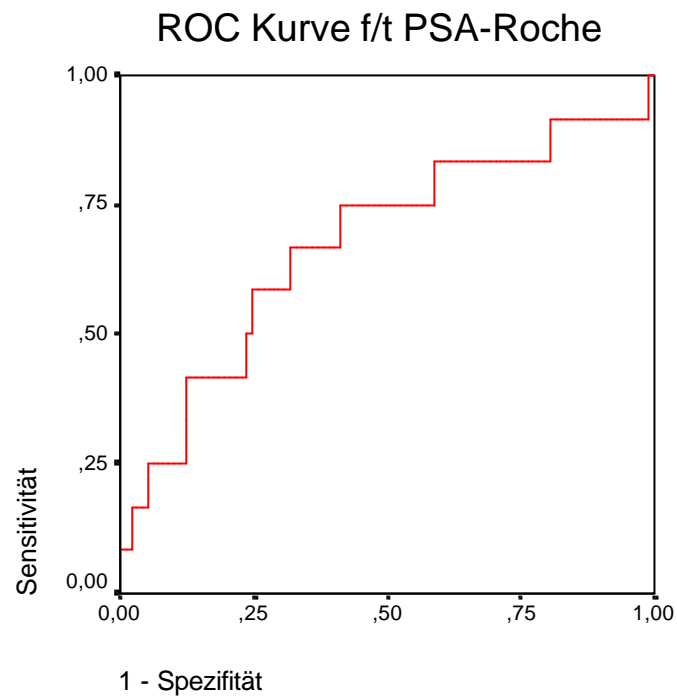
Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für den Quotienten **c/t PSA-Bayer 54%**.



Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für den Quotienten **f/t PSA-Bayer 58 %**.



Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für das **tPSA-Roche 74 %**.

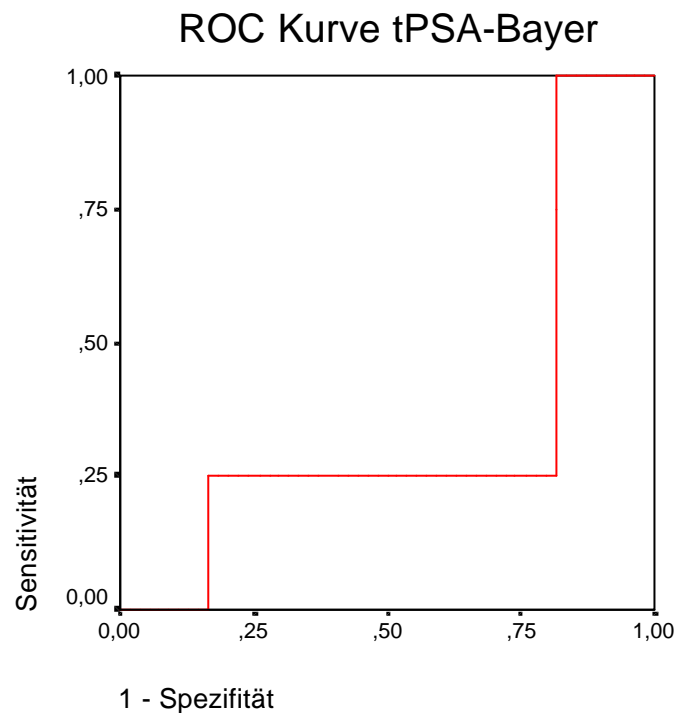


Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für den Quotienten **f/t PSA-Roche 67 %**.

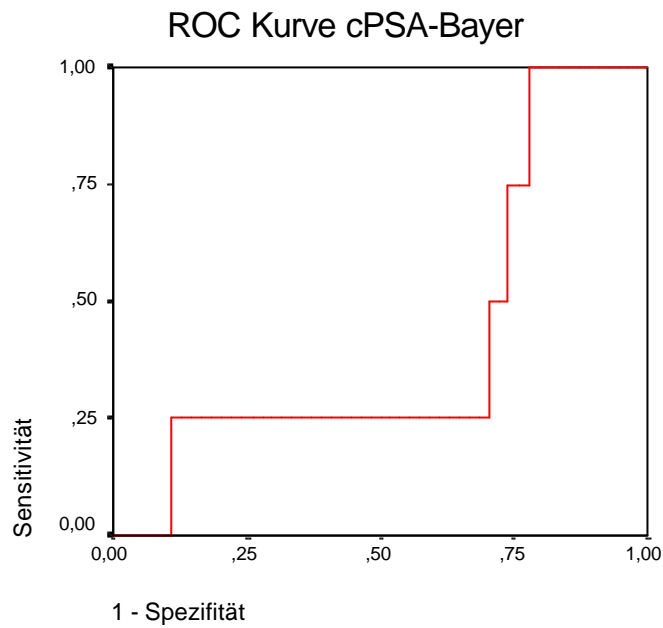
Folgende **Abbildung 10** zeigt die ermittelten ROC-Kurven für den zusätzlich ausgewerteten tPSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml (n=58), um die Vorhersagekraft der 6 Marker auch in diesem „oberen Normbereich“ vergleichen zu können:

Abbildung 10:

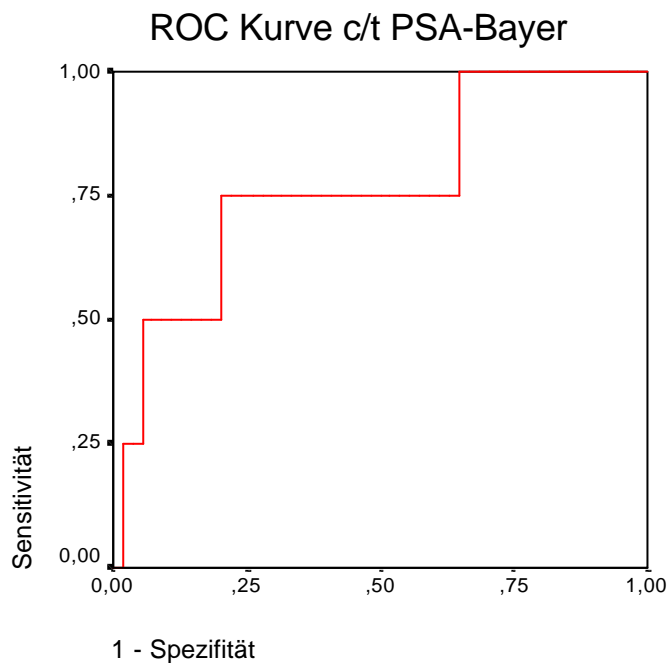
Grafische Darstellung der ermittelten ROC Kurven im tPSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml („oberer Normbereich“)



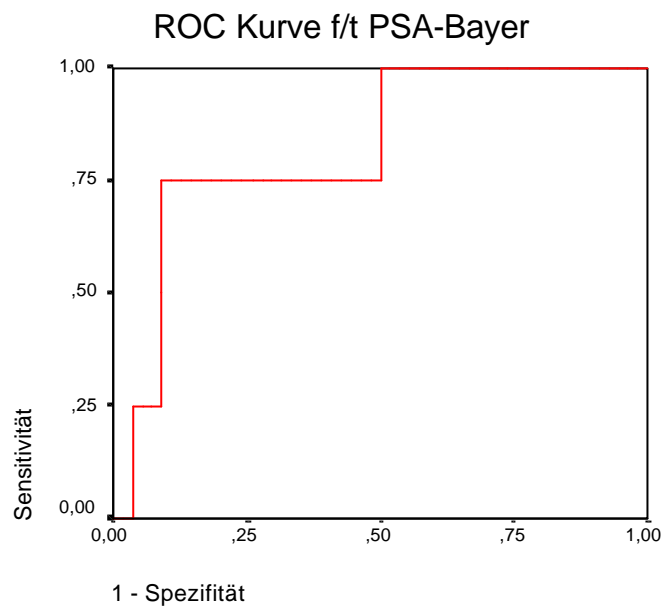
Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für das **tPSA-Bayer 35 %**.



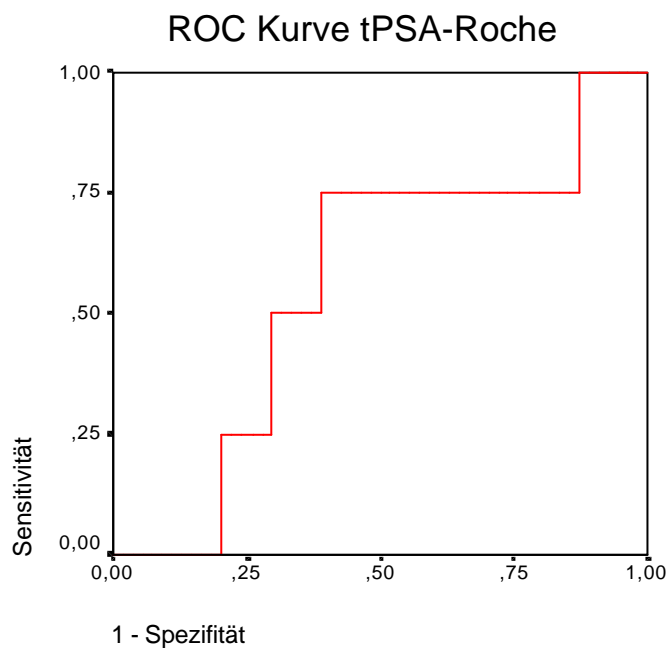
Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für das **cPSA-Bayer 42 %**.



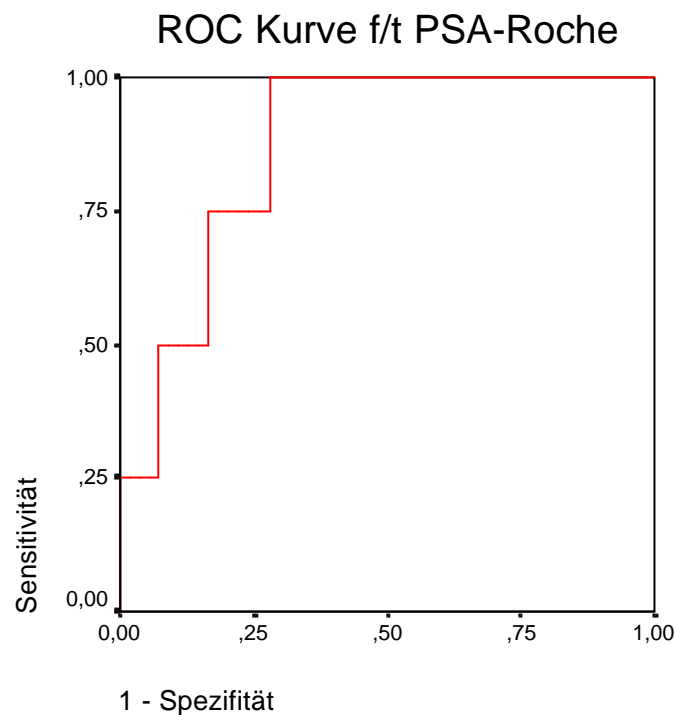
Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für den Quotienten **c/t PSA-Bayer 77 %**.



Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für den Quotienten **f/t PSA-Bayer 82 %**.



Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für das **tPSA-Roche 56 %**.



Die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve – entsprechend der Vorhersagekraft des Markers - beträgt für den Quotienten **f/t PSA-Roche 87 %**.

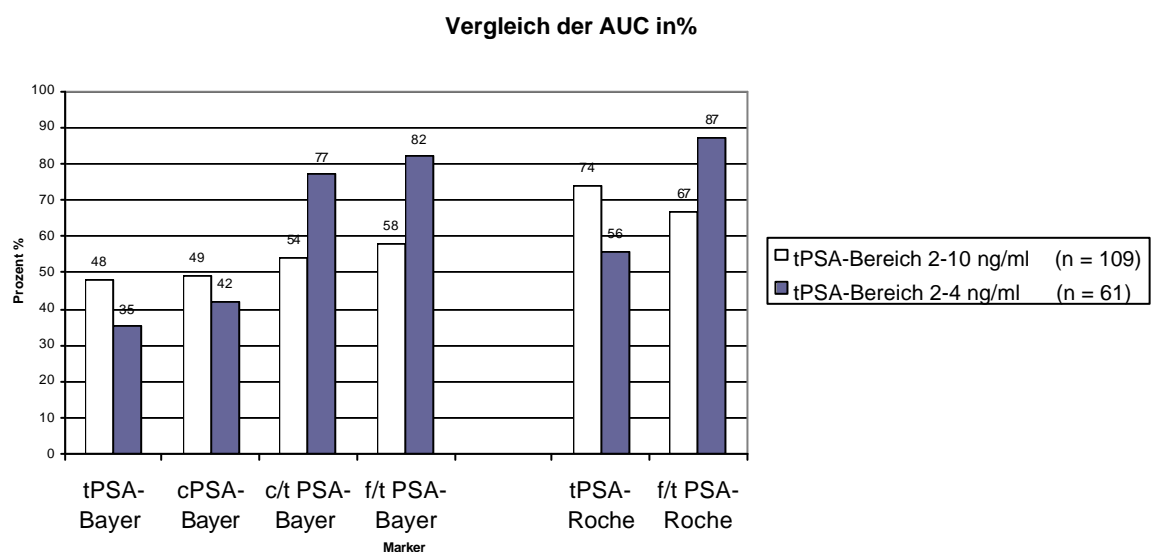
In folgender **Tabelle 5** sind die jeweiligen Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) in % für die einzelnen Marker nochmal nebeneinander zum Vergleich aufgeführt. Der zusätzlich ausgewertete tPSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml (n=58) ist ebenfalls dargestellt, um die Aussagekraft auch in diesem „oberen Normbereich“ vergleichen zu können.

Tabelle 5:
Darstellung der AUCs (area under the curve) der verschiedenen Marker

AUC in %	tPSA-Bereich 2-10 ng/ml (n=109)	tPSA-Bereich 2-4 ng/ml (n=58)
tPSA-Bayer	48	35
cPSA-Bayer	49	42
c/t PSA-Bayer	54	77
f/tPSA-Bayer	58	82
tPSA-Roche	74	56
f/tPSA-Roche	67	87

Die folgende **Abbildung 11** stellt die Werte der **Tabelle 5** zur Veranschaulichung grafisch dar.

Abbildung 11:



Es folgt die Beschreibung und Interpretation der **Tabelle 5** und der **Abbildung 11**:

Im tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml (Graubereich) erreichte das tPSA-Bayer eine AUC von 48%, das cPSA-Bayer 49%, die Ratio c/t PSA-Bayer 54% und die Ratio f/t PSA-Bayer 58%. Die AUC des tPSA-Roche lag bei 74%, die Ratio f/t PSA-Roche bei 67%.

Im t-PSA-Bereich von 2-4 ng/ml (oberer Normbereich) betrug die ermittelte AUC des tPSA-Bayer 35%, beim cPSA-Bayer 42%, bei der Ratio c/t PSA-Bayer 77% und bei der Ratio f/t PSA-Bayer 82%. Das tPSA-Roche erreichte eine AUC von 56%, die Ratio f/t PSA Roche 87%.

Das tPSA-Bayer und das cPSA-Bayer erreichen im Graubereich und im oberen Normbereich keine mit den Ratios c/t PSA und f/t PSA vergleichbaren Ergebnisse, wobei der Unterschied besonders im tPSA-Bereich von 2 bis 4 ng/ml deutlich wird. In diesem Bereich hat die Ratio f/t PSA-Roche die größte AUC (87%).

Es wird anhand dieser Ergebnisse deutlich, dass durch Verwendung der Ratios c/t PSA, bzw. f/t PSA die besten Ergebnisse im Hinblick auf die Unterscheidung eines Karzinoms von einer benignen Erkrankung zu erreichen sind. Hierbei schneidet die Ratio f/t PSA (Bayer und Roche) nochmal besser ab als die Ratio c/t PSA.

Würde man das cPSA als alleinigen Marker bestimmen, ist es dem tPSA-Bayer nur im oberen Normbereich überlegen, im Graubereich ist seine Aussagefähigkeit mit der des tPSA vergleichbar. Den Ratios c/t PSA und f/t PSA ist das cPSA in beiden ausgewerteten Bereichen unterlegen.

4. Diskussion

Das PSA ist derzeit ein in der Routinediagnostik häufig verwendeter und klinisch sicherlich sinnvoller Marker in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Mangelnde Spezifität, d.h. die Fähigkeit, zwischen einem Karzinom und nicht malignen Erkrankungen der Prostata zu unterscheiden, schränkt seine Aussagefähigkeit allerdings ein. Dies trifft vor allem für den sogenannten „Graubereich“ zwischen 4 und 10 ng/ml zu.

Dies hat zur Folge, dass eine erhebliche Anzahl an unnötigen Biopsien vorgenommen wird, was für den Patienten mit potentiellen Komplikationen verbunden ist und für das Gesundheitssystem nicht unerhebliche Kosten verursacht.

Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Aussagefähigkeit zu verbessern, sind viele verschiedene PSA-Varianten untersucht worden, wie z.B. PSA-velocity¹⁰¹, PSA-density⁶⁹ und alterskorrigierte PSA-Werte¹⁰². Keine dieser Methoden hat ausreichend klinische Akzeptanz gefunden, da sie im Vergleich zum PSA keine verbesserte Aussagekraft erreichten.

Seit der Entdeckung der molekularen Formen des PSA hat man versucht, durch ihre Bestimmung die klinische Aussagefähigkeit des PSA zu verbessern. Nachdem Stenman und Lilja 1991 herausgefunden hatten, dass der Anteil des an α_1 -Antichymotrypsin gebundenen PSA am Gesamt-PSA bei Patienten mit einem Prostatakarzinom höher und der Anteil des freien PSA niedriger ist als bei BPH-Patienten^{37,38}, wurden die molekularen Formen des PSA und deren Ratios vermehrt eingesetzt mit dem Ziel, die Spezifität des PSA zu verbessern.

Insbesondere die Ratio f/t PSA wird im klinischen Alltag eingesetzt, um die Differenzierung zwischen einem Karzinom und einer BPH zu erleichtern.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Verwendung der Ratio f/t PSA im tPSA-Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml eine verbesserte Spezifität im Vergleich zur Verwendung des t-PSA erzielt ^{84,85,95-98,103}.

Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Konzentration des fPSA im Serum nicht stabil ist, so dass inadäquate Lagerung zu einem Verlust der Immunreaktivität führen kann ¹⁰⁴. Die Konzentration des f-PSA im Serum ist gering, was die akkurate Messung problematisch macht. Zur Berechnung der Ratio f/t PSA ist die Bestimmung zweier Laborparameter notwendig, wobei Probleme hinsichtlich der Verwendung zweier unterschiedlicher Assays entstehen können. Auch die Notwendigkeit der Berechnung einer Ratio aus zwei Messgrößen bietet zusätzliche Fehlerquellen.

Da der größte Anteil des PSA im Serum von Karzinompatienten an α_1 -Antichymotrypsin gebunden ist, wurden Assays zur Messung des komplexen PSA entwickelt. Der theoretische Vorteil der Bestimmung des cPSA liegt darin, dass im Vergleich zur Ratio f/t PSA nur ein Analyt bestimmt werden muss, was zu verbesserter Effizienz, geringeren Fehlerquellen und verminderten Kosten führen würde.

Außerdem scheint das cPSA hinsichtlich der Lagerungsbedingungen stabiler zu sein, als fPSA ¹⁰⁵. Eine Manipulation der Prostata, etwa durch DRU oder Zystoskopie, hat nur einen minimalen Effekt auf den cPSA-Wert, f- und tPSA-Werte dagegen steigen an ¹⁰⁶.

Bezüglich der Bewertung des cPSA als alleinigen Marker zur Diagnostik des Prostatakarzinoms liegen kontroverse Ergebnisse vor. Die initiale Studie von Brawer et al. ergab eine höhere Spezifität

des cPSA im Vergleich zu tPSA und der Ratio f/t PSA ⁹². Eine spätere Studie mit einem größeren Patientenkollektiv zeigte eine vergleichbare Aussagekraft des cPSA und der Ratio f/t PSA ⁹³. Das cPSA und das f/t PSA erreichten eine höhere Spezifität als das tPSA⁹³. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Untersuchungen von Miller et al. ¹⁰³ und Mitchell et al ¹⁰⁷.

Nachfolgende Studien konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Jung et al. wiesen nach, dass die Verwendung des cPSA (gemessen mit dem Bayer Immuno 1 Assay) der Aussagekraft des tPSA nicht überlegen ist ⁹⁷⁻⁹⁹. Im Vergleich zum tPSA konnten die beiden Ratios f/t PSA und c/t PSA die Differenzierung zwischen einer BPH und einem Prostatakarzinom in ähnlichem Maße verbessern, so dass die Ratio c/t PSA-Bayer ihrer Meinung nach eine Alternative zum f/t PSA darstellt.

Eine ähnliche Studie der John Hopkins Universität berichtet, dass die Ratio c/t PSA-Bayer ungefähr die gleiche Spezifität und Sensitivität erreicht wie f/t PSA ¹⁰⁸. Weder das cPSA allein, noch das tPSA allein war den Ratios c/t PSA und f/t PSA überlegen.

Eine Studie von Stamey et al. zeigte, dass das cPSA (Bayer) dem tPSA nur geringfügig überlegen ist und den Ratios c/t PSA und f/t PSA deutlich unterlegen ist ⁹⁶. Filella et al. bewerten die Verwendung des cPSA als wenig sinnvoll ¹⁰⁹.

Von einer besseren Aussagefähigkeit der Ratio f/t PSA im Vergleich zu cPSA und tPSA berichten auch Tanguay et al. ⁹⁵.

Im Rahmen unserer Untersuchung haben wir bei 304 gesunden Patienten mit tPSA-Werten von 0 bis 2 ng/dl jeweils das tPSA (Bayer und Roche), sowie das cPSA bestimmt. Die Ratio c/t PSA lag bei den gesunden Patienten im Mittel bei 0,8 , also wie erwartet

niedriger als bei den an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten (0,89).

In diesem tPSA-Bereich von 0 bis 2ng/ml wurde das tPSA mit Assays der Firma Bayer und Roche bestimmt. Hierbei fand sich eine sehr hohe Korrelation der beiden Testkits (Korrelationskoeffizient $R = 0,9$ bei $p = 0,0$), was für eine hohe Zuverlässigkeit und Genauigkeit der beiden Messsysteme spricht.

Ziel unserer Studie war die Bewertung des komplexen PSA im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml in der klinischen Routine (gemessen mit dem Bayer Immuno 1[®] System) im Vergleich zu den anderen in der Diagnostik verwendeten Markern.

Bei insgesamt 109 Patienten, deren tPSA im Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml lag und bei denen entweder ein Prostatakarzinom oder eine BPH vorlag, haben wir die Marker tPSA, cPSA und fPSA mit Testkits der Firma Bayer und das tPSA und fPSA mit Assays der Firma Roche bestimmt sowie die Ratios c/t PSA und f/t PSA berechnet.

Wir haben diesen PSA-Bereich gezielt ausgewählt, da es sich um einen Meßbereich handelt, in dem die Differenzierung zwischen einem Prostatakarzinom und einer benignen Erkrankung der Prostata besonders schwer fällt.

Der tPSA-Bereich von 2 bis 4 ng/ml (oberer Normbereich) wurde gesondert betrachtet, da bis zu 20% der Patienten mit einem Prostatakarzinom tPSA-Konzentrationen unter der allgemein verwendeten Grenze von 4 ng/ml aufweisen¹¹⁰. Verwendet man den Grenzwert des tPSA von 4ng/ml als Indikation für eine Biopsie der Prostata, so bleibt ein nicht unerheblicher Teil der Prostatakarzinome, die mit großer Wahrscheinlichkeit noch

organbegrenzt und kurativ therapierbar sind, unentdeckt. Verringerte man aber den Grenzwert, würden unnötig viele Patienten biopsiert. Die Vor- und Nachteile einer Erniedrigung des Grenzwertes für tPSA sind Gegenstand zahlreicher Diskussionen¹¹¹.

Diese Situation macht deutlich, dass in diesem niedrigen tPSA-Bereich eine bessere Möglichkeit zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Erkrankungen wünschenswert ist.

Das Immuno 1 complexed PSA Assay (Bayer Diagnostics, Tarrytown, New York) funktioniert nach dem gleichen Prinzip wie das Bayer tPSA Assay, mit dem zusätzlichen Schritt der immunologischen Inaktivierung des freien PSA mit einem dritten Antikörper. Die analytische Leistungsfähigkeit dieses Assays ist ausführlich beschrieben worden¹¹².

Die Regressionsanalyse der Summe des cPSA und fPSA im Vergleich zum tPSA (Bayer) ergab eine sehr hohe Korrelation (Korrelationskoeffizient $R = 0,991$ bei $p < 0,01$), was für die Genauigkeit der verwendeten Messmethoden spricht.

Bei der Auswertung der Messungen im sog. „Graubereich“ des tPSA von 2 bis 10 ng/ml konnten wir entsprechend der von Stenman et al.³⁸ 1991 erstmals beschriebenen Beobachtung feststellen, dass bei Patienten mit einem Prostatakarzinom das Verhältnis von komplexen zu totalem PSA größer ist, als bei Patienten mit einer BPH. Die Ratio f/t PSA ist bei Karzinompatienten entsprechend niedriger.

Bei Betrachtung des zusätzlich ausgewerteten oberen Normbereiches des tPSA (2 bis 4 ng/ml) wurde dieser Unterschied zwischen den Diagnosegruppen Prostatakarzinom und BPH noch deutlicher (c/t PSA bei Pca: 0,98 und c/t PSA bei BPH: 0,88). Diese

Ergebnisse bestätigen, dass durch die Bestimmung der molekularen Formen des PSA und die Berechnung deren Ratios die Differenzierung zwischen einem Karzinom der Prostata und einer benignen Erkrankung verbessert werden kann.

Um die Leistungsfähigkeit des Markers cPSA beurteilen zu können, ermittelten wir Sensitivität und Spezifität und verglichen diese mit den Ergebnissen der anderen gemessenen Marker, bzw. Ratios.

Unsere Studie ergab eine 3% bis 9% höhere Spezifität des cPSA im Vergleich zum tPSA bei Sensitivitätsniveaus zwischen 75% und 100%.

Die Ratios c/t PSA und f/t PSA (Bayer und Roche) waren der alleinigen Bestimmung des tPSA und cPSA jedoch deutlich überlegen. Bei einer Sensitivität von 75% erreichte die Ratio c/t PSA eine Spezifität von 35%, die Ratio f/t PSA-Bayer 31% und die Ratio f/t PSA-Roche 59%. Im Vergleich dazu erreichte das tPSA-Bayer (bei 75% Sensitivität) eine Spezifität von 20% und das cPSA 26%.

Für die klinische Praxis bedeutet dies konkret, dass (bei 75% Sensitivität) die Verwendung der Ratio f/t PSA-Bayer im Vergleich zum tPSA-Bayer 11% an unnötigen Biopsien hätte verhindern können, die Ratio c/t PSA sogar 15%.

Auffällig war, dass die derzeit im Zentrallabor der Universitätsklinik Frankfurt in der Routinediagnostik verwendeten Assays tPSA-Roche und die Ratio f/t PSA-Roche scheinbar eine bessere Aussagekraft bezüglich Sensitivität und Spezifität haben, als das tPSA-Bayer, bzw. die Ratio f/t PSA-Bayer.

Das tPSA-Roche erreichte bei einer Sensitivität von 75% eine Spezifität von 53% , die Ratio f/t PSA-Roche 59%.

Um die diagnostische Aussagekraft der verschiedenen PSA-Assays vergleichen zu können, wurden Receiver Operating Characteristic Curves (ROC) berechnet. Anhand der jeweiligen Fläche unter der Kurve (AUC = area under the curve) lässt sich die Vorhersagekraft der Assays bezüglich der Unterscheidung zwischen einem Prostatakarzinom und einer BPH beschreiben.

Die AUC des tPSA-Bayer war im tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml mit der des cPSA-Bayer vergleichbar. Im oberen Normbereich (2 bis 4 ng/ml) erreichte das cPSA-Bayer eine bessere Vorhersagekraft im Vergleich zum tPSA.

Allerdings erreichten das tPSA-Bayer und das cPSA-Bayer im Graubereich und im oberen Normbereich eine schlechtere Vorhersagekraft als die Ratios c/t PSA-Bayer, f/t PSA-Bayer und f/t PSA-Roche. Besonders im oberen Normbereich erreichten die eben genannten Ratios im Vergleich zur alleinigen Bestimmung des tPSA-Bayer, bzw. cPSA eine bessere Vorhersagekraft.

Die Ratios f/t PSA-Bayer und f/t PSA-Roche erzielten in beiden ausgewerteten Bereichen eine etwas bessere Vorhersagekraft als die Ratio c/t PSA.

Es wird anhand dieser Ergebnisse klar, dass die Ratios c/t PSA und f/t PSA im Hinblick auf die Differenzierung eines Karzinoms, bzw. einer BPH der alleinigen Verwendung des tPSA, bzw. cPSA überlegen sind.

Die Ergebnisse sind bezüglich der besseren Leistung des cPSA im Vergleich zum tPSA mit denen der Studien von Brawer^{92,93}, Mitchell¹⁰⁷ und Miller¹⁰³ vergleichbar. Die in unserer Untersuchung ermittelten Ratios c/t PSA und f/t PSA waren vergleichbar in ihrer Spezifität. Die Ratios sind der alleinigen Bestimmung des cPSA aber

deutlich überlegen, was im Wesentlichen den Aussagen von Jung et al. entspricht ^{97,99}.

Die Ergebnisse einer Studie von Okihara et al., die fast den gleichen tPSA-Bereich untersucht haben (tPSA von 2,5 bis 10 ng/ml), sind mit unseren vergleichbar. Die Spezifität des komplexen PSA (ebenfalls mit dem Bayer Immuno 1 Assay bestimmt) war etwas besser als die des tPSA. Die Analyse der AUC ergab die beste Aussagefähigkeit für die Ratio f/t PSA, gefolgt von c/t PSA, cPSA und tPSA ¹¹³.

Eine kürzlich veröffentlichte Multicenter Studie (Universitätskliniken Berlin, Münster, Hamburg , Essen und Kantonsspital Aarau) hat bei insgesamt 700 Patienten die diagnostische Aussagefähigkeit der verschiedenen PSA-Formen im niedrigen PSA-Bereich von 0 – 6ng/ml retrospektiv analysiert ¹¹⁴. In ihrer Studie zeigten die AUCs keinen signifikanten Unterschied für cPSA, tPSA und f/t PSA in den tPSA-Bereichen zwischen 0 und 6 ng/ml, 0 und 4 ng/ml, sowie 0,5 und 2,5 ng/ml. Entsprechend unseren Ergebnissen war die AUC für cPSA im tPSA-Bereich zwischen 2,5 und 4ng/ml größer, als die für tPSA, unterschied sich aber – entgegen unseren Ergebnissen – nicht von der AUC des f/t PSA. Sie kommen zu dem Schluss, dass im tPSA-Bereich unter 4 ng/ml kein Marker eine zufriedenstellende Aussagekraft erreicht ¹¹⁴.

Die kontroversen Ergebnisse der verschiedenen Studien könnten durch unterschiedliche Studienpopulationen, Lagerungsbedingungen der Seren, oder eine unterschiedliche Inzidenz der zwei Diagnosegruppen (BPH und Pca) bedingt sein. In den Diskussionen der verschiedenen Studien wird immer wieder darauf hingewiesen, dass Ergebnisse auf Grund unterschiedlicher Studiendesigns, verschiedener Patientenkollektive und abweichender Methodik nicht übertragbar, bzw. vergleichbar seien.

In dem von uns untersuchten tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml fand sich bei nur 11% der Patienten ein Prostatakarzinom. Diese Inzidenz ist vergleichbar mit der einer Untersuchung von Okegawa et al., die einen ähnlichen tPSA-Bereich analysiert hat (4 bis 10 ng/ml) ¹¹⁵. Andere Studien, die den gesamten tPSA-Bereich untersucht haben, hatten verständlicherweise eine höhere Inzidenz an Karzinomen.

Eine Erklärung für das relativ schlechte Abschneiden des cPSA könnte die Tatsache sein, dass das Assay von Bayer nicht nur das PSA-ACT, sondern auch das an Alpha₁-Protease-Inhibitor gebundene PSA misst.

Es konnte gezeigt werden, dass das PSA-API vermehrt bei benignen Erkrankungen der Prostata vorliegt ⁴¹, im Gegensatz zu PSA-ACT ³⁸. Wird dieser Komplex zusammen mit dem PSA-ACT gemessen, so könnte dies die Spezifität des cPSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms verringern.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die Verwendung des cPSA als alleiniger Marker zur Diagnostik des Prostatakarzinoms zwar bessere Ergebnisse als das tPSA-Bayer erzielt. Das cPSA als „single test“ erreicht aber nicht die Aussagefähigkeit der Ratios c/t PSA und f/t PSA.

Bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten im tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml und insbesondere im oberen Normbereich des PSA von 2 bis 4 ng/ml scheint die Verwendung der Ratios c/t PSA und f/t PSA die größte Spezifität in der Differentialdiagnostik des Prostatakarzinoms zu erreichen. Die Bestimmung einer der beiden, in ihrer Aussagefähigkeit vergleichbaren Ratios, kann die Entscheidung bezüglich der Notwendigkeit einer Biopsie erleichtern. Die hohen Erwartungen, die ursprünglich in das neu entwickelte

cPSA Assay von Bayer gesetzt wurden, werden anhand der Ergebnisse unserer Studie nicht erfüllt.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom kann derzeit auf Grund seiner hohen Prävalenz als eines der Hauptgesundheitsprobleme der männlichen Bevölkerung bezeichnet werden. In der Europäischen Union werden jedes Jahr ca. 85.000 neue Fälle diagnostiziert.

Als häufigste Krebserkrankung bei Männern hat das Prostatakarzinom eine besondere medizinische, gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung.

Das PSA, als organ-, aber nicht tumorspezifischer Marker, hat die Diagnostik des Prostatakarzinoms entscheidend verbessert.

Die unzureichende Fähigkeit des bisher routinemäßig verwendeten Markers tPSA zwischen einem Prostatakarzinom und einer benignen Erkrankung der Prostata zu differenzieren, insbesondere im sog. „Graubereich“ des PSA zwischen 4 und 10 ng/ml, hat zur Untersuchung der verschiedenen molekularen Formen des PSA geführt.

Grundlegend war die Erkenntnis, dass bei einem Karzinom im Vergleich zu einer BPH das Verhältnis von komplexem - zu totalem PSA höher ist und folglich das Verhältnis von freiem - zu totalem PSA niedriger.

Ziel unserer Studie war die Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft des komplexen Prostata-Spezifischen Antigens (cPSA) in der Differenzierung benigner Erkrankungen vom Prostatakarzinom im Vergleich zum totalen PSA und den Ratios f/t PSA und c/t PSA.

Hierzu wurden Serumproben von 109 Patienten der Urologischen Klinik der J.W. Goethe Universität Frankfurt a.M. mit einem totalen PSA (tPSA) zwischen 2 und 10 ng/ml retrospektiv analysiert.

Zusätzlich ausgewertet wurde der tPSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml.

Es wurden jeweils die Serum-Konzentrationen des complexen -, totalen – und freien - PSA mit dem Bayer Immuno 1[®] System (Bayer Diagnostics, Tarrytown, USA) bestimmt. Das tPSA und fPSA wurde ebenfalls mit dem Elecsys[®] System 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt.

Als Kontrollgruppe dienten Serum-Proben von 304 gesunden Patienten mit tPSA Werten im Bereich von 0 bis 2 ng/ml.

Wie zu erwarten war, zeigten unsere Ergebnisse, dass das Verhältnis von freiem zu totalen PSA (f/t PSA) bei Patienten mit einem Prostatakarzinom niedriger ist als bei Patienten mit einer BPH. Besonders deutlich wurde dies im gesondert ausgewerteten tPSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml.

Das cPSA-Bayer erreicht eine höhere Spezifität als das tPSA-Bayer im Sensitivitätsbereich zwischen 75% und 100%. Im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml waren die Ratios c/t PSA-Bayer und f/t PSA-Bayer in ihrer Aussagekraft dem tPSA-Bayer und dem cPSA-Bayer überlegen.

Bei Verwendung der Ratio f/t PSA-Bayer hätten bei einer Sensitivität von 75% im Vergleich zum tPSA-Bayer 11% unnötige Biopsien verhindert werden können, bei Verwendung der Ratio c/t PSA-Bayer wären dies 15% weniger Biopsien.

Vergleicht man die Ergebnisse der Ratios mit dem cPSA als alleinigem Parameter, so ergibt sich eine Verminderung der nötigen Biopsien um 9% bei Verwendung der Ratio c/t PSA-Bayer und eine Verminderung von 5% bei Verwendung der Ratio f/t PSA-Bayer (Sensitivitätslevel 75%).

Im oberen Normbereich von 2 bis 4 ng/ml zeigten die Flächen unter den Receiver Operating Characteristic Curves (ROC-AUC) eine Verbesserung der diagnostischen Leistung der Ratio c/t PSA-Bayer von 35% gegenüber dem cPSA-Bayer. Die Ratio f/t PSA-Bayer erzielte eine 40% höhere Aussagekraft.

Die höchste Spezifität in beiden untersuchten tPSA-Bereichen erreichte die Ratio f/t PSA-Roche.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die alleinige Verwendung des cPSA zur Diagnostik des Prostatakarzinoms in beiden untersuchten tPSA-Bereichen nicht die Aussagefähigkeit der Ratios c/t PSA und f/t PSA erreicht.

Das cPSA als alleiniger Parameter ist dem tPSA nur im oberen Normbereich überlegen, im Graubereich (tPSA von 2 bis 10 ng/ml) ist seine Aussagefähigkeit mit der des tPSA-Bayer vergleichbar.

Die Ratio c/t PSA entspricht in ihrer Leistung in etwa der Ratio f/t PSA und kann daher alternativ verwendet werden.

Verwendet man die Ratio c/t PSA oder f/t PSA, muss man zwar zwei Analyte bestimmen, was mit den bereits erwähnten Nachteilen einhergeht, man erzielt aber letztlich das bessere Ergebnis.

Die Bestimmung einer der beiden Ratios kann die Entscheidung bezüglich der Notwendigkeit einer Biopsie erleichtern.

6 Anhang

Darstellung der Messwerte im tPSA-Bereich von 2 bis 10 ng/ml (Graubereich)										
Diagnose		totales PSA Roche	freies PSA Roche	Quotient F/T Roche	totales PSA Bayer neu	complexes PSA Bayer	freies PSA Bayer	Quotient C/T Bayer	Quotient F/T Bayer	Alter
Prostata-Ca	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mittelwert	5,47	0,72	0,13	6,09	5,52	0,79	0,89	0,14	65
	Median	5,45	0,65	0,11	5,19	4,21	0,67	0,89	0,12	65
	Minimum	2,17	0,06	0,02	3,12	2,63	0,17	0,67	0,04	47
	Maximum	9,71	1,96	0,33	14,02	14,56	1,83	1,08	0,38	78
	Range	7,54	1,91	0,32	10,90	11,93	1,66	0,41	0,34	31
	Std. Abweichung	2,28	0,60	8,75E -02	3,26	3,49	0,53	0,13	0,10	9
BPH	N	97	97	97	98	98	98	98	98	98
	Mittelwert	3,70	0,59	0,17	6,13	5,45	0,84	0,87	0,17	66
	Median	3,39	0,55	0,15	5,55	4,88	0,80	0,89	0,14	65
	Minimum	1,71	0,15	0,04	1,18	0,74	0,18	0,56	0,04	45
	Maximum	9,42	1,57	0,47	16,20	15,85	1,79	1,09	0,69	88
	Range	7,71	1,42	0,43	15,02	15,11	1,61	0,53	0,65	43
	Std. Abweichung	1,58	0,31	0,08	3,05	2,99	0,37	0,12	0,11	10
Gesamt	N	109	109	109	110	110	110	110	110	110
	Mittelwert	3,89	0,60	0,16	6,12	5,46	0,84	0,87	0,17	66
	Median	3,55	0,56	0,15	5,55	4,88	0,80	0,89	0,14	65
	Minimum	1,71	0,06	0,02	1,18	0,74	0,17	0,56	0,04	45
	Maximum	9,71	1,96	0,47	16,20	15,85	1,83	1,09	0,69	88
	Range	8,00	1,91	0,46	15,02	15,11	1,66	0,53	0,66	43
	Std. Abweichung	1,74	0,35	0,08	3,06	3,03	0,39	0,12	0,11	9

7. Literaturverzeichnis

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, and Murray T: Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin, **51**: 15, 2001
2. Reiter W, Oberneder R, and Schmeller N: Tumor Markers in Prostate Cancer. J Lab Med, **25**: 337, 2001
3. Skarsgard D and Tonita J: Prostate cancer in Saskatchewan Canada, before and during the PSA era. Cancer Causes Control, **11**: 79, 2000
4. Merkle W (Hrsg.): Urologie (Duale Reihe). 1997
5. Paiss T, Herkommer K, Chab A et al.: Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. Urologe (A), **41**: 38, 2002
6. Riede UN: Taschenatlas der allgemeinen Pathologie. 1998
7. Hautmann RE and Huland H: Urologie. 1997
8. Graefen M et al: Prognostic markers for prostate cancer. Urologe (A), **39**: 14, 2000
9. Siebert U, Mühlberger N, Behrend C et al.: PSA-Screening beim Prostatakarzinom. Systematischer gesundheitsökonomischer Review. HTA **19**: 1999
10. Ornstein DK and Kang J: How to improve prostate biopsy detection of prostate cancer. Curr Urol Rep, **2**: 218, 2001
11. Kim JC and Gerber GS: Should laparoscopy be the standard approach used for pelvic lymph node dissection? Curr Urol Rep, **2**: 171, 2001
12. Bukkapatnam R and Pow-Sang JM: Radical prostatectomy in the management of clinically localized prostate cancer. Cancer Control, **8**: 496, 2001
13. Guillonneau B and Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. J Urol, **163**: 1643, 2000
14. Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet J et al.: Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 procedures. Crit Rev Oncol Hematol, **43**: 123, 2002
15. Bickert D and Frickel D: Laparoscopic radical prostatectomy. AORN J, **75**: 762, 2002
16. Duchesne GM: Radiation for prostate cancer. Lancet Oncol, **2**: 73, 2001
17. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA et al.: Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical

prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol*, **20**: 3376, 2002

18. Levitt SH and Khan FM: The rush to judgement: Does the evidence support the enthusiasm over three-dimensional conformal radiation therapy and dose escalation in the treatment of prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **51**: 871, 2001
19. Maurer U, Wiegel T, Hinkelbein W et al.: Interstitial brachytherapy with permanent seed implants in early prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol*, **36**: 166, 2002
20. Schlegel PN: What's new in Urology. *J Am Coll Surg*, **193**: 179, 2001
21. Harris KA and Reese DM: Treatment options in hormone-refractory prostate cancer: current and future approaches. *Drugs*, **61**: 2177, 2001
22. Knox JJ and Moore MJ: Treatment of hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol*, **19**: 202, 2001
23. Devi GR: Prostate cancer: status of current treatments and emerging antisense-based therapies. *Curr Opin Mol Ther*, **4**: 138, 2002
24. Madersbacher S and Studer UE: Benigne Prostathyperplasie. *Schweiz Med Forum*, **45**: 1068, 2002
25. Hara M, Kayanagi Y, Inoue T et al.: Some physico-chemical characteristics of "Gamma-seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jpn J Legal Med*, **20**: 356, 1971
26. Li TS and Beling CG: Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril*, **24**: 134, 1973
27. Sensabaugh GF: Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: A potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci*, **23**: 106, 1978
28. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al.: Purification of a prostate specific antigen. *Invest Urol*, **17**: 159, 1979
29. Riegman PHJ, Vlietstra RJ, and Suurmeier L: Characterization of the human kallikrein locus. *Genomics*, **14**: 6, 1992
30. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA et al.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*, **40**: 2428, 1980
31. Watt KWK, Lee PJ, M'Timkulu T et al.: Humane prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, **83**: 3166, 1986
32. Klobeck HG, Combriato G, Schulz P et al.: Genomic sequence of human prostate-specific antigen (PSA). *Nucleic Acids Res*, **25**: 3981, 1989

33. Yousef GM and Diamandis EP: The new human tissue kallikrein gene family: structure, function and association to disease. *Endocr Rev*, **22**: 184, 2001
34. Takayama TK, Fujikawa K, and Davie EW: Characterization of the precursor of prostate-specific antigen. Activation by trypsin and by human glandular kallikrein. *J Bio Chem*, **272**: 21582, 1997
35. Diamandis EP: Prostate specific antigen - new applications in breast and other cancers. *Anticancer Res*, **16**: 3983, 1996
36. Robert M, Gibbs BF, Jacobson E et al.: Characterization of prostate-specific antigen proteolytic activity on its major physiological substrate, the sperm motility inhibitor precursor / semenogelin I. *Biochemistry*, **36**: 3811, 1997
37. Lilja H, Christensson A, and Dahlen U et al.: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*, **37**: 1618, 1991
38. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H et al.: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, **51**: 226, 1991
39. Stephan C, Jung K, Diamandis EP et al.: Prostate-Specific Antigen, its molecular forms, and other Kallikrein markers for detection of Prostate Cancer. *Urology*, **59**: 2, 2002
40. Zhang WM, Finne P, Leinonen J et al.: Determination of prostate-specific antigen complexed to alpha(2)-macroglobulin in serum increases the specificity of free to total PSA for prostate cancer. *Urology*, **56**: 267, 2000
41. Finne P, Zhang WM, Auvinen A et al.: Use of the complex between prostate-specific antigen and alpha 1-protease inhibitor for screening prostate cancer. *J Urol*, **164**: 1956, 2000
42. Mikolajczyk SD, Grauer LS, Millar LS et al.: A precursor form of PSA (pPSA) is a component of the free PSA in prostate cancer serum. *Urology*, **50**: 710, 1997
43. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ et al.: A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*, **60**: 756, 2000
44. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ et al.: "BPSA", a specific molecular form of free prostate-specific antigen, is found predominantly in the transition zone of patients with nodular benign prostatic hyperplasia. *Urology*, **55**: 41, 2000

45. Jung K, Brux B, Lein M et al.: Molecular forms of prostate-specific antigen in malignant and benign prostatic tissue: biochemical and diagnostic implications. Clin Chem, **46**: 47, 2000
46. Cohen P, Peehl DM, Lamson G et al.: Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins in primary cultures of prostate epithelial cells. J Clin Endocrinol Metab, **73**: 401, 1991
47. Killian CS, Corral DA, Kawinski E et al.: Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. Biochem Biophys Res Commun, **192**: 940, 1993
48. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK et al.: Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. J Natl Cancer Inst, **91**: 1635, 1999
49. Heidtmann HH, Nettelbeck DM, Mingels A et al.: Generation of angiostatin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. Br J Cancer, **81**: 1269, 1999
50. Stege R, Grande M, Carlstrom K et al.: Prognostic significance of tissue prostate-specific antigen in endocrine-treated prostate carcinomas. Clin Cancer Res, **6**: 160, 2000
51. Guess HA, Heyse JF, and Gormley GJ: The effect of finasteride on prostate-specific antigen in men with benign prostatic hyperplasia. Prostate, **22**: 31, 1993
52. Stenman UH, Alfthan H, and the Scandinavian BPH study group: Effect of long term treatment with finasteride on free and total PSA in serum. J Urol, **155 part 2**: 698A, 1996
53. Oremek GM: Molekulare Formen des Prostata - Spezifischen Antigens (PSA) in der Diagnostik der Prostataerkrankungen. Univ , Habil - Schrift, Frankfurt (Main), 1996
54. Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M et al.: Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. Urology, **47**: 511, 1996
55. Canto EI and Slawin KM: Early Management of Prostate Cancer: How to respond to an elevated PSA? Annual Reviews Med 2002, **53**: 355, 2002
56. Dalton DL: Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. Urology, **33**: 465, 1989
57. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. New Engl J Med, **317**: 909, 1987
58. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ et al.: Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle

biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int*, **53**: 186, 1994

59. Chybowski FM, Bergstralh EJ, and Oesterling JE: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*, **148**: 83, 1992
60. Price CP, Allard J, Davies G et al.: Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem*, **38**: 188, 2001
61. Smith DS, Catalona WJ, and Herschman JD: Longitudinal screening for prostate cancer with prostate specific antigen. *JAMA*, **276**: 1309, 1996
62. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX et al.: Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer. Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst*, **91**: 1024, 1999
63. Mc Laughlin AP, Saltzstein SL, Mc Cullough DL et al.: Prostatic carcinoma: incidence and location of unsuspected lymphatic metastases. *J Urol*, **115**: 89, 1976
64. Carroll PR: Serum Prostate-specific antigen for prostate cancer early detection: total, free, age-stratified, or complexed? *Urology*, **57**: 591, 2001
65. Hudson MA, Bahnson RR, and Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*, **142**: 1011, 1989
66. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR et al.: Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, **42**: 365, 1993
67. Sershon PD, Barry MJ, and Oesterling JE: Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ confined prostate cancer. *Eur Urol*, **25**: 281, 1994
68. Brawer MK: Prostate-specific antigen: current status. *CA Cancer J Clin*, **49**: 264, 1999
69. Benson M, Whang I, and Olsson C: Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, **147**: 817, 1992
70. Beduschi M and Oesterling J: Prostate specific antigen density. *Urol Clin North AM*, 323, 1997
71. Catalona WJ, Richie JP, de Kernion JB et al.: Comparison of prostate specific antigen concentrations versus prostate specific antigen

density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. J Urol, **152**: 2031, 1994

72. Djavan B, Marberger M, Zlotta A et al.: PSA, f/t PSA, PSAD, PSA-TZ, and PSA-velocity for prostate cancer prediction: a multivariate analysis. J Urol, **159 part 2**: 235, 1998
73. Polascik TJ, Oesterling JE, and Partin AW: Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. J Urol, **162**: 293, 1999
74. Carter H and Pearson J: PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. Urol Clin North AM, **20**: 665, 1993
75. Carter HB, Pearson JD, Mettler J et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate diseases. JAMA, **267**: 2215, 1992
76. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. JAMA, **270**: 860, 1993
77. Reissigl A, Pointner J, Horninger W et al.: Comparison of different prostate specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. Urology, **46**: 662, 1995
78. Partin AW, Criley SR, Subong EN et al.: Standard versus age-specific prostate specific antigen reference levels among men with clinically localized prostate cancer: a pathological analysis. J Urol, **155**: 1336, 1996
79. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al.: Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol, **151**: 1283, 1994
80. Luboldt HJ and Rübgen H: PSA - Früherkennung des Prostatakarzinoms. Urologe (A), **39**: 22, 2000
81. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ et al.: Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. Cancer, **74**: 3146, 1994
82. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC et al.: Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. Urology, **suppl. 48**: 55, 1996
83. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF et al.: Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. Urology, **46**: 187, 1995

84. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al.: Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA, **274**: 1214, 1995
85. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al.: Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA, **279**: 1542, 1998
86. Gann PH, Hennekens CH, and Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA, **273**: 289, 1995
87. Stenman UH, Hakama M, Knekt P et al.: Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha-1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. Lancet, **344**: 1594, 1994
88. Vashi AR, Wojno KJ, Hendricks W et al.: Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. Urology, **49**: 19, 1997
89. Catalona WJ, Smith DS, and Ornstein DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2,6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free-PSA measurements. JAMA, **277**: 1452, 1997
90. Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW et al.: Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. J Urol, **162**: 1346, 1999
91. Carter HB, Partin AW, Luderer AA et al.: Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. Urology, **49**: 379, 1997
92. Brawer MK, Meyer GE, Letran LJ et al.: Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. Urology, **52**: 372, 1998
93. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE et al.: Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. J Urol, **163**: 1476, 2000
94. Okihara K, Fritsche HA, Ayala A et al.: Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2,5 and 4,0 ng/ml. J Urol, **165**: 1930, 2001

95. Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM et al.: Comparative evaluation of total PSA, free / total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology*, **59**: 261, 2002
96. Stamey TA and Yemoto CE: Examination of 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol*, **163**: 119, 2000
97. Jung K, Elgeti U, Lein M et al.: Ratio of Free or Complexed Prostate-specific Antigen (PSA) to Total PSA: Which Ratio improves Differentiation between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer? *Clinical Chemistry*, **46**: 55, 2000
98. Lein M, Jung K, Elgeti U et al.: Comparison of the Clinical Validity of Free Prostate-Specific Antigen, Alpha-1 Antichymotrypsin-Bound Prostate-Specific Antigen and Complexed Prostate-Specific Antigen in Prostate Cancer Diagnosis. *European Urology*, **39**: 57, 2001
99. Jung K, Brux B, Lein M et al.: Determination of Alpha-1-Antichymotrypsin-PSA complex in serum does not improve the differentiation between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer compared with Total PSA and Percent Free PSA. *Urology*, **53**: 1160, 1999
100. Reiter W, Stieber P, Schmeller N et al.: Alpha-1-Antichymotrypsin-PSA (ACT-PSA): A useful marker in the differential diagnosis of benign hyperplasia and cancer of the prostate? *Anticancer Res*, **17**: 4767, 1997
101. Carter H and Pearson J: PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. *Urol Clin North AM*, **20**: 665, 1993
102. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men : establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, **270**: 860, 1993
103. Miller MC, O'Dowd GJ, Partin AW et al.: Contemporary use of complexed PSA and calculated percent free PSA for early detection of prostate cancer : Impact of changing disease demographics. *Urology*, **57**: 1105, 2001
104. Arcangeli CG, Smith DS, Ratliff TL et al.: Stability of Serum Total and Free Prostate-Specific Antigen under varying Storage Intervals and Temperatures. *J Urol*, **158**: 2182, 1997
105. Piironen T, Pettersson K, Suonpaa M et al.: In Vitro Stability of Free Prostate-Specific Antigen (fPSA) and Prostate-Specific Antigen (PSA) Complexed to α 1-Antichymotrypsin in Blood Samples. *Urology*, **48**: 81, 1996

106. Lynn NNK, Collins GN, and O'Reilly PH: Prostatic manipulation has a minimal effect on complexed prostate-specific antigen levels. *BJU International*, **86**: 65, 2000
107. Mitchell IDC, Croal BL, Dickie A et al.: A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free / total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol*, **165**: 1549, 2001
108. Sokoll LJ, Bruzek DJ, Cox JF et al.: Is complexed PSA alone clinically useful? *J Urol*, **159**: 234, 1998
109. Filella X, Alcover J, Molina R et al.: Measurement of Complexed PSA in the Differential Diagnosis of Prostate Cancer and Benign Prostate Hyperplasia. *The Prostate*, **42**: 181, 2000
110. Gann PH, Hennekens CH, and Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA*, **273**: 289, 1995
111. Catalona WJ, Ramos CG, Carvalhal GF et al.: Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Urology*, **55**: 791, 2000
112. Allard WJ, Zhou Z, and Yeung KK: Novel Immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem*, **44**: 1216, 1998
113. Okihara K, Cheli CD, Partin AW et al.: Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol*, **167**: 2017, 2002
114. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A et al.: A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol*, **170**: 1175, 2003
115. Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K et al.: The significance of free-to-complexed prostate-specific antigen ratio in prostate cancer detection with a PSA level of 4,1 - 10,0 ng/mL. *BJU International*, **85**: 708, 2000

8. Zusammenfassung

• Ziel:

Beurteilung der diagnostischen Aussagekraft des komplexen Prostata-Spezifischen Antigens (cPSA) in der Differenzierung benigner Erkrankungen vom Prostatakarzinom

• Patienten und Methode:

109 Patienten der Urologischen Klinik mit einem totalen PSA (tPSA) zwischen 2 und 10 ng/ml wurden retrospektiv analysiert. Zusätzlich ausgewertet wurde der tPSA-Bereich zwischen 2 und 4 ng/ml.

Es wurden jeweils die Serum-Konzentrationen des komplexen -, totalen - und freien - PSA mit dem Bayer Immuno 1[®] System (Bayer Diagnostics, Tarrytown, USA) bestimmt. Das tPSA und fPSA wurde ebenfalls mit dem Elecsys[®] System 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt.

Als Kontrollgruppe dienten Serum-Proben von 304 Patienten mit tPSA Werten im Bereich von 0 bis 2 ng/ml.

• Ergebnisse:

Das cPSA-Bayer erreicht eine höhere Spezifität als das tPSA-Bayer im Sensitivitätsbereich zwischen 75% und 100%. Im tPSA-Bereich zwischen 2 und 10 ng/ml waren die Ratios c/t PSA-Bayer und f/t PSA-Bayer in ihrer Aussagekraft dem tPSA-Bayer und dem cPSA-Bayer überlegen. Im oberen Normbereich von 2 bis 4 ng/ml zeigten die Flächen unter den Receiver Operating Characteristic Curves (ROC-AUC) eine Verbesserung der diagnostischen Leistung der Ratio c/t PSA-Bayer von 35% gegenüber dem cPSA-Bayer. Die Ratio f/t PSA-Bayer erzielte eine 40% höhere Aussagekraft. Die höchste Spezifität in beiden untersuchten tPSA-Bereichen erreichte die Ratio f/t PSA-Roche.

• Schlussfolgerung:

Die alleinige Verwendung des cPSA zur Diagnostik des Prostatakarzinoms erreicht nicht die Aussagefähigkeit der Ratios c/t PSA und f/t PSA. Die Ratio c/t PSA entspricht in ihrer Leistung der Ratio f/t PSA und kann daher alternativ verwendet werden.

Abstract

• Objectives:

Evaluation of the diagnostic performance of complexed prostate-specific antigen (cPSA) in the differentiation of benign disease from prostate cancer

• Methods:

109 patients of the clinic of Urology with a total PSA (tPSA) between 2 and 10 ng/ml were analysed retrospectively. Additionally we evaluated the tPSA range between 2 und 4 ng/ml.

Serum concentrations of complexed-, total- and free- PSA were determined using the Bayer Immuno 1[®] System (Bayer Diagnostics, Tarrytown, USA).

Total- and free-PSA were also measured with the Elecsys[®] System 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

304 Patients with a tPSA between 0 and 2 ng/ml served as a control group.

• Results:

The Bayer cPSA reached higher specificity than Bayer tPSA regarding levels of sensitivity between 75% and 100%. In the tPSA range between 2 and 10 ng/ml the diagnostic utility of the ratios c/t PSA-Bayer and f/t PSA-Bayer was superior to tPSA-Bayer and cPSA-Bayer. In the upper normal range from 2 to 4 ng/ml the areas under the Receiver Operating Characteristic Curves (ROC-AUC) showed an improvement of diagnostic performance of the ratio c/t PSA of 35% compared to cPSA-Bayer. The ratio f/t PSA-Bayer achieved an improvement of 40%. The ratio f/t PSA-Roche reached the highest specificity in both tPSA ranges analysed.

• Conclusion:

The determination of cPSA in prostate cancer detection does not achieve the diagnostic utility of the ratios c/t PSA and f/t PSA. The performance of the ratio c/t PSA corresponds to the ratio f/t PSA and can therefore be used alternatively.

9. Danksagungen

Herrn PD Dr. Oremek danke ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein Dankeschön auch an Frau H. Sauer, deren Mithilfe essentiell war für die Durchführung der Studie.

Ganz besonders möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern, Imke und Rolf Eden danken, die mich während Studium und Doktorarbeit in jeglicher Hinsicht großartig unterstützt haben! HEGL

10. Lebenslauf

MAIKE EDEN

Frankensteiner Platz 24 • 60594 Frankfurt

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum	18.10.1976
Geburtsort	Oldenburg
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

SCHULAUSBILDUNG

1987 – 1996	Schiller-Schule, Frankfurt
1996	Abitur

AUSLANDSAUFENTHALT

8 /1996 bis 2 /1997	Mitarbeit in sozialen und ökologischen Projekten in Australien, Neuseeland und Fiji unter der Leitung von „Involvement Volunteers“ Melbourne, Australien
---------------------	--

HOCHSCHULSTUDIUM

4 /1997 bis 4 /1998	Politikwissenschaft J.W. Goethe Universität Frankfurt
seit 4 /1998	Humanmedizin J.W. Goethe Universität Frankfurt
31.03.2000	Ärztliche Vorprüfung
22.03.2001	Erstes Staatsexamen
03.04.2003	Zweites Staatsexamen
4 /2003 bis 4 / 2004	Praktisches Jahr am Nordwest Krankenhaus, Frankfurt
05.04.2004	Drittes Staatsexamen

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

seit 01.07.2004	Assistenzärztin Bürgerhospital Frankfurt, Chirurgie
-----------------	--

FAMULATUREN

10.08.2000 bis 10.09.2000
03.09.2001 bis 03.10.2001

Innere Medizin, Bürgerhospital Frankfurt
Neurology, University Hospitals C&W
NHS Trust, Coventry, England
Anästhesie, Tagesklinik Frankfurt Höchst
Anästhesie, Tagesklinik Frankfurt Höchst

NEBENTÄTIGKEITEN

6 / 2000 bis 9 / 2000

Studentische Aushilfe, Chirurgie
Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt

3 / 2002 bis 9 / 2002

Studentische Aushilfe, Anästhesie
Tagesklinik Frankfurt Höchst

9 / 2000 bis 6 / 2004
Ambulanz

Studentische Aushilfe, Chirurgische

Bürgerhospital Frankfurt

FORTBILDUNG

Wintersemester 2000 / 2001
Geburtshilfe,

Ultraschallkurs Gynäkologie und

Sommersemester 2001

Universitätsklinik Frankfurt
Kurs „Abdominelle Ultraschalldiagnostik“,
Universitätsklinik Frankfurt
Verbandskurs / Gipstechnik,
Universitätsklinik Frankfurt

Wintersemester 2002

06. und 07.4.2002

Kurs „Medical Skills“ (Anamnese, EKG,
Sonografie, Befunden von Röntgenbildern),
Kongress der DGIM

08.04.2002

Kurs „Medical Skills“ (Basic Life Support,
Airways Management, Megacode-Training),
Kongress der DGIM

SPRACHKENNTNISSE

Englisch
Französisch

EDV-KENNTNISSE

Excel, Word, Power Point, SPSS, Orbis

Frankfurt, den 25.11.2004

11. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die im Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe - Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

*Das complexe Prostata-Spezifische Antigen (cPSA)
in der Routinediagnostik des Prostatakarzinoms*

im Zentrum der Inneren Medizin - Zentrallabor - unter der Leitung von PD Dr.phil.nat. Gerhard Maximilian Oremek ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegende Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:
Anticancer Research

Frankfurt, den 25.11.2004

Maike Eden